

**Periodic Authorization for a Temporary Use (ATU)
Reports (France) with a Protocol of Therapeutic Use
(PTU) for:**

Depatuxizumab Mafodotin (ABT-414)

Reporting Interval:

04 April 2019 through 03 October 2019

Date of Report: 02 DEC 2019

AbbVie Inc.
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL USA 60064

Confidential Information

The information contained within this report may be legally privileged, and constitutes trade secret and confidential commercial, sensitive, and protected information, exempt from public disclosure and protected against unauthorized use by law. Each page of this document is intended to remain confidential. Use or disclosure outside AbbVie is prohibited without prior written authorization.

APPENDIX 6

Summary of the periodic ATU report

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 3 Dépatuxizumab mafodotine AbbVie

Période du 04 avril 2019 au 03 octobre 2019

1. Introduction

Dépatuxizumab mafodotine AbbVie bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis le 03 octobre 2017. Cette ATU est encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) depuis le 14 janvier 2019 dans l'indication suivante : « le dépatuxizumab mafodotine AbbVie est utilisé en association avec le témozolomide pour le traitement des patients adultes atteints de glioblastome (GBM) avec amplification du gène EGFR, en récurrence. »

Ce rapport présente les données de la troisième analyse intermédiaire du 04 avril 2019 au 03 octobre 2019 ainsi que la revue des données cumulées du 04 octobre 2017 au 03 octobre 2019.

Durant la période du 04 avril 2019 au 03 octobre 2019, 27 patients ont été inclus dans l'ATU nominative (ATUn).

La population totale des patients inclus depuis le début de l'ATUn est de 64, parmi lesquels 21 patients ont été inclus avant l'approbation du protocole d'utilisation thérapeutique.

Plus aucune nouvelle ATUn n'a été octroyée par l'ANSM à partir du 01 octobre 2019 en raison de la décision d'arrêt du développement de la molécule par le laboratoire AbbVie.

2. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée

2.1. Données cliniques et démographiques recueillies

2.1.1. Données sur la période du rapport

L'âge médian des 27 patients inclus sur la période était de 57 ans (intervalle de 27 à 78 ans) et 70% des patients étaient des hommes (19 patients sur 27). La médiane de diagnostic de la maladie était de 18 mois (intervalle de 7 à 85 mois).

Pour 12 des 27 patients, le dépatuxizumab était prescrit en 2^{ème} ligne, pour 10 en 3^{ème} ligne, pour 3 en 4^{ème} ligne, pour 1 en 5^{ème} ligne et en 6^{ème} ligne pour 1 patient. La médiane de ligne de traitement pour le dépatuxizumab était de 4 (intervalle de 2 à 6).

En ce qui concerne les examens ophtalmologiques, 33% des patients ont eu une visite ophtalmologique avant l'initiation du traitement (9/27 patients). Un patient avait une dégénérescence maculaire liée à l'âge stable et un patient une hyalopathie astéroïde.

2.1.2. Données cumulatives

L'âge médian des 64 patients inclus depuis le début de l'ATU nominative est de 56 ans (intervalle de 27 à 78 ans) et 59% des patients sont des hommes (38/64). La médiane de ligne de traitement pour le dépatuxizumab est la même (4, intervalle 2 à 6).

Parmi les 64 patients en ATU nominative avec le dépatuxizumab mafodotine AbbVie, 61 patients ne sont plus sous traitement. Trois patients étaient encore en cours de traitement (cf partie 2.1.1). Parmi les 3 patients encore en cours de traitement 1 patient a reçu 11 cycles. La médiane du nombre de cycles reçus par les patients qui ont arrêté le traitement est de 2 (0,5 ; 7).

2.2. Données de pharmacovigilance

2.2.1. Données sur la période du rapport

Sur la période du 04 avril 2019 au 03 octobre 2019, 36 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, tous initiaux. Parmi ces cas, 24 étaient graves, dont 3 qui aboutissent au décès du patient. Ces 36 cas décrivent 84 effets indésirables (EI) :

Classe de système d'organes MedDRA	Nombre
Affections hématologiques et du système lymphatique	8
Affections oculaires	37
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19
Affections hépatobiliaires	2
Investigations	4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	9
Affections du système nerveux	4
TOTAL	84

Effets indésirables graves

Parmi les 84 EI rapportés, 36 sont graves.

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables (Terme préférentiel MedDRA)	Nombre
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	3
	Cataracte	1
Affections oculaires	Kératite	2
	Kératite punctiforme	1
	Diminution de l'acuité visuelle	1
	Aggravation de la condition	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Décès	1
	Progression de la maladie	7
	Fatigue	1
	Pyréxie	1
	Echec du traitement	1
	Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatocellulaire
Investigations	Condition physique générale anormale	2

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables (Terme préférentiel MedDRA)	Nombre
	Glioblastome	4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Glioblastome multiforme	1
	Progression néoplasique maligne	2
	Progression néoplasique	2
Affections du système nerveux	Ataxie	1
	Epilepsie	1
	Convulsion	1
	Tremblement	1
Total		36

Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement

Vingt-sept effets indésirables ont abouti à l'arrêt du traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie. Ces 27 cas contiennent 48 EI (24 EI graves), répartis comme suit :

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables (Terme préférentiel MedDRA)	Nombre	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	3	
	Cataracte	1	
	Affection de la cornée	1	
	Microkyste épithélial de la cornée	1	
	Opacité cornéenne	1	
	Œil sec	1	
	Douleur de l'œil	3	
	Symptôme oculaire	1	
	Affections oculaires	Sensation de corps étranger dans l'œil	1
		Kératite	1
Augmentation de la larmoiement		1	
Toxicité oculaire		1	
Photophobie		2	
Kératite punctiforme		1	
Diminution de l'acuité visuelle		1	
Troubles visuels		1	
Progression de la maladie		6	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Complication oculaire associée à un dispositif médical	1
	Fatigue	1	
	Pyrexie	1	

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables (Terme préférentiel MedDRA)	Nombre
Affections hépatobiliaires	Échec du traitement	6
	Atteint hépatocellulaire	1
Investigations	Condition physique générale anormale	2
	Glioblastome	3
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Progression néoplasique maligne	2
	Progression néoplasique	2
Affections du système nerveux	Ataxie	1
	Tremblement	1
Total		48

Décès

Sur la période du 04 avril 2019 au 03 octobre 2019, il y a eu 3 cas de décès rapportés, tous initiaux. Ils sont détaillés ci-dessous :

AER 2912602 : un homme de 53 ans, atteint d'un glioblastome récidivant avec amplification EGFR a présenté une douleur oculaire non grave et une progression de la maladie aboutissant au décès. Le patient avait reçu un collyre corticoïde prophylactique 2 jours avant l'initiation de dépatuxizumab mafodotine AbbVie et durant les 4 jours après l'administration de chaque cycle. Deux jours après l'administration du deuxième cycle de dépatuxizumab mafodotine AbbVie, le patient a ressenti une douleur oculaire et une photophobie résolutive. Le traitement, y compris le dépatuxizumab mafodotine AbbVie, a été interrompu en raison de la douleur oculaire et selon le souhait du patient. Le patient a été orienté vers des soins palliatifs et est décédé 2 mois plus tard de la progression de sa maladie. Le patient avait reçu 5 lignes de traitement avant de commencer le traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie.

AER 2906961 : ce rapport décrit un homme de 58 ans atteint d'un glioblastome, ayant présenté une diminution du nombre de plaquettes non grave et un décès de cause non rapportée. Le patient n'a reçu qu'un jour de traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie. À une date inconnue, le patient a présenté une diminution du nombre de plaquettes alors qu'il était sous traitement par témozolomide. À une date inconnue, le patient est décédé et la cause du décès n'est pas rapportée. Aucune autre information n'a été fournie.

AER 2840998 : Ce rapport décrit un homme de 63 ans atteint d'un glioblastome et présentant une progression du glioblastome aboutissant au décès. À une date inconnue, dépatuxizumab mafodotine a été administré en 15 minutes au lieu des 30 à 40 minutes recommandées, ce qui constitue un mésusage. À une date inconnue, le patient est décédé et la cause du décès rapportée est la progression du glioblastome multiforme. Aucune autre information n'a été fournie.

2.2.2. Données cumulatives

Les données cumulatives n'apportent pas d'informations supplémentaires par rapport aux données évaluées sur la période considérée. La recherche cumulative a rapporté 46 cas de

pharmacovigilance dans le cadre de l'ATU de dépatuxizumab mafodotine AbbVie jusqu'au 3 octobre 2019, 36 cas initiaux et 10 suivis de cas. Parmi ces cas, 32 étaient graves avec 6 cas aboutissant au décès du patient (les 3 cas décrits ci-dessus et les 3 cas décrits dans le rapport n°2). L'ensemble de ces cas décrivent 109 effets indésirables, avec 49 effets indésirables graves. Les EI se répartissent dans les mêmes classes de système d'organes.

3. Conclusion

Au cours de la période considérée, le profil de sécurité de dépatuxizumab mafodotine AbbVie n'a pas changé. Cependant, lors la revue des résultats d'une analyse intermédiaire prévue de l'essai INTELLANCE-1 « Etude de Phase 3, randomisée versus placebo, évaluant l'ABT-414 associé à une chimioradiothérapie concomitante et à un traitement adjuvant par témozolomide chez des patients présentant un glioblastome (GBM) nouvellement diagnostiqué avec une amplification du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)» le 13 mai 2019 par le Comité Indépendant de Revue de Données (IDMC), il apparaît qu'aucun bénéfice en termes de survie n'a été observé pour le dépatuxizumab mafodotine AbbVie par rapport au placebo, en première ligne, en association avec le traitement standard, le témozolomide et la radiothérapie.

En conséquence, aucun développement supplémentaire n'est prévu.

Les patients traités par dépatuxizumab mafodotine AbbVie au cours des essais cliniques ont été autorisés à poursuivre le traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie. Cette décision était prise par l'investigateur et le patient s'ils estimaient qu'elle était dans l'intérêt du patient, compte tenu des options de traitement limitées disponibles chez cette population de patients et qu'aucun nouveau risque important pour la sécurité n'a été identifié.

Il en est de même pour les patients sous dépatuxizumab mafodotine AbbVie dans le cadre de l'ATU nominative en France. Depuis le 1^{er} octobre 2019, il n'y a plus de nouveau patient inclus dans l'ATU nominative.