

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DE COHORTE**

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE

LIBTAYO® 350 mg, solution à diluer pour perfusion

Cémiplimab

Période du 08/04/2019 au 08/10/2019

I. INTRODUCTION

Le cémiplimab (Libtayo®) 350 mg, solution à diluer pour perfusion, est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 de haute affinité pour le récepteur PD-1 qui bloque efficacement l'interaction de PD-1 avec ses ligands et donc l'inhibition des lymphocytes T médiée par cette interaction.

En France, le cémiplimab est disponible depuis le 2 août 2018 dans le cadre d'ATU nominatives (ATUn) octroyées par l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Le 8 avril 2019, un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT) a été mis en place dans le cadre d'une ATU de cohorte (ATUc). Le cémiplimab était indiqué, dans le cadre de cette ATU de cohorte, en monothérapie pour le traitement de patients adultes non éligibles à un essai clinique, considérés en impasse thérapeutique, atteints d'un Carcinome Epidermoïde Cutané (CEC) localement avancé ou métastatique non éligible à la chirurgie et non éligible à la radiothérapie, présentant un score ECOG de 0 ou 1, à partir de la deuxième ligne de traitement ou inéligibles aux sels de platine.

Le 28 Juin 2019, le produit a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne conditionnelle dans l'indication suivante : en monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

Suite à l'obtention de l'AMM, la posologie recommandée a été modifiée en dose fixe de 350mg toutes les 3 semaines à partir du 10 juillet 2019. Cette donnée a été ajoutée sur la fiche de demande d'accès suite à une mise à jour du PUT en juillet 2019. Avant cette date, la posologie recommandée était de 3mg/kg toutes les 2 semaines.

Ce rapport périodique couvre les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 8 avril 2019 au 8 octobre 2019, date de fin de l'ATU. Il s'agit du rapport final de l'ATU de cohorte.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU DE COHORTE

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

Sur la période considérée (du 8 avril 2019 au 8 octobre 2019) qui est la même que la période cumulée :

- 350 patients ont été inclus dans le programme de cette ATUc dans 84 centres hospitaliers dont 33 centres experts du réseau CARADERM.
- Parmi les 350 patients inclus (patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été reçue et répondant à l'indication de l'ATUc), 329 patients ont été traités (patients pour lesquels une commande de traitement a été passée auprès de Sanofi aventis France) et 328 patients ont été exposés. A noter donc que 21 patients pour lesquels une demande d'accès a été envoyée n'ont ensuite pas bénéficié du traitement sur la période de l'ATUc et qu'un patient pour lequel le produit a été fourni par le laboratoire est décédé avant d'avoir pris le traitement.
- A la date du 8 octobre 2019 (date de fin de l'ATU), sur les 328 patients exposés, 35 arrêts définitifs de traitement (10,7%) ont été rapportés. On peut donc considérer qu'à cette date, 293 patients (89,3%) étaient potentiellement toujours en cours de traitement par le cémipimab.

Caractéristiques des patients exposés

Parmi les 328 patients exposés, 246 étaient des hommes (75%) et 82 des femmes (25%). L'âge moyen était de $77,5 \pm 13,2$ ans, allant de 17 à 99 ans, avec un âge médian de 81 ans. Le stade du CEC rapporté par les médecins était localement avancé pour 182 patients (55,7%) et métastatique pour 143 patients (43,7%). Pour 2 patients, le médecin a renseigné le CEC comme étant métastatique et localement avancé et pour 1 patient, le stade de CEC n'a pas été précisé par le médecin.

Parmi les 188 patients évaluable (date de diagnostic du CEC métastatique ou localement avancé et date de début de traitement par le cémipimab disponibles), l'antériorité du diagnostic du stade métastatique ou localement avancé était en moyenne de $5,9 \pm 10,4$ mois (médiane à 2,5 mois) avant l'initiation du traitement par le cémipimab.

Parmi les 328 patients exposés, la majorité des patients avait reçu au moins un traitement antérieur (traitement locorégional et/ou traitement systémique) rapporté par le médecin (210 patients, 64%) avant l'initiation du cémipimab.

Traitement locorégional : 141 patients (43%) ont eu au moins un traitement locorégional, rapporté par le médecin, type chirurgie et/ou radiothérapie ; 78 patients ayant reçu un traitement locorégional ont également reçu un traitement systémique.

Traitement systémique : 147 patients (45%) ont reçu au moins un traitement systémique. Parmi eux, 107 patients (72,8%) ont eu au moins une ligne de chimiothérapie, 38 patients (25,9%) ont reçu une ligne de cetuximab seul parmi leurs traitements antérieurs et 4 (2,7%) ont reçu des anticorps monoclonaux. On constate une grande hétérogénéité parmi les protocoles de chimiothérapie rapportés.

Lors de la demande d'accès au traitement, les médecins prescripteurs ont rapporté au moins un traitement concomitant au cémipimab pour 223 patients (68,6%). Parmi les 1359 traitements concomitants rapportés, les traitements les plus fréquemment prescrits étaient à visée anti-hypertensive pour 313 traitements (23%), antalgiques pour 225 traitements (16,6%) et antidiabétique pour 87 traitements (6,4%).

Traitement par le cémipimab

Parmi les 328 patients exposés, 244 patients (74,8%) ont reçu le traitement à la posologie de 3mg/kg toutes les 2 semaines comme préconisée au moment de l'initiation de l'ATUn et dans la première version du PUT et 82 patients (25,2%) ont reçu le traitement à la posologie de 350 mg toutes les 3 semaines conformément à la seconde version du PUT.

Données recueillies au cours du suivi

Des données de suivi ont été rapportées pour 197 patients (60,1%), obtenues par le biais de fiches de suivi qui étaient attendues avant chaque injection de cémipimab soit toutes les 2 semaines.

Parmi les 197 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue, 120 patients (60,9%) ont eu au moins une évaluation tumorale radiologique au cours du suivi. Suite à ces évaluations tumorales, au moins une progression de la maladie a été rapportée chez 28 patients. Le délai médian d'apparition de la progression était de 2,8 mois, allant de 0,9 à 11,1 mois. Ces délais sont à considérer avec précaution en raison du faible nombre de patients concernés.

Parmi les 197 patients pour lesquels on dispose de données de suivi, 35 patients (17,8%) ont eu au moins une interruption temporaire de traitement. La durée médiane d'interruption (calculable pour seulement 21 patients) était de 15 jours allant de 14 à 91 jours.

Parmi les 328 patients exposés, la durée médiane d'exposition au traitement à la date du cut-off était de 6 mois allant de 0 à 13,8 mois. A noter que la valeur minimale de 0 mois de traitement correspond à deux patients ayant eu une seule injection (soit une durée d'un jour de traitement) et qui sont décédés avant d'avoir pu recevoir une deuxième injection. Concernant les 35 patients (10,7%) ayant définitivement arrêté le traitement par le cémipimab, la durée d'exposition médiane était de 2,4 mois allant de 0 à 12,6 mois. Les motifs d'arrêt étaient les suivants :

- ✓ 15 patients (42,9%) ont arrêté pour progression de la maladie
- ✓ 10 patients (28,6%) ont arrêté pour décès dont les causes rapportées sont : « choc septique sur infection PAC* (**chambre implantable*) », « décompensation cardiaque » pour 2 patients, « altération de l'état général et défaillance multi-viscérale sur progression de la maladie », « infection », « progression de CEC », « sepsis et hypercalcémie maligne », « accident vasculaire cérébral », « surinfection bronchique et déshydratation », « cause inconnue mais récente décompensation cardiaque » et « progression néoplasique »
- ✓ 7 patients (20%) pour « Autre raison » dont l'une couplée à un effet indésirable. Les précisions sont les suivantes : « refus de poursuite », « évènement intercurrent », « hémithorax, insuffisance rénale aigue », « rémission complète, arrêt au vu de l'état général », « bronchite non liée et début d'amélioration clinique après progression initiale et refus de la patiente de poursuivre », et « rechute lymphome B, traité en 2014 »
- ✓ 3 patients (8,6%) pour « Effet indésirable »

Une analyse de Kaplan-Meier de la durée d'exposition au traitement sur les patients exposés a été réalisée. Les patients ayant arrêté le traitement ont été considérés comme ayant atteint l'évènement. Les patients toujours sous traitement à la fin de l'ATU de cohorte ont été censurés à la date de cut-off (8 octobre 2019). Sur la population d'analyse, la probabilité d'être toujours sous traitement est de 85,6% à 6 mois et de 80,1% à 10 mois.

II.2. Données de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance déclarés par les professionnels de santé dans le cadre de l'ATUn (sans PUT) et de l'ATUc sur la période du 2 août 2018 au 8 octobre 2019. Depuis le 2 août 2018, 93 cas de pharmacovigilance ont été notifiés.

Ces 93 cas correspondent à un total de 280 événements indésirables survenus chez 91 patients.

Parmi ces 93 cas, 69 cas étaient reliés au traitement (cas pour lesquels la causalité d'au moins un des événements indésirables était reliée ou non renseignée, ou non évaluable par le professionnel de santé) correspondant à 208 effets indésirables reliés au traitement. Parmi ces 69 cas, 42 cas étaient graves.

Les principaux effets indésirables étaient des fièvres (8 ; 3,8%), des asthénies (7 ; 3,3%), des lésions hépatocellulaires (7 ; 3,3%) et des cholestases (6 ; 2,9%).

Un total de 28 patients (7,7%) a présenté 106 effets indésirables qui ont conduit à un arrêt du traitement. Les effets les plus fréquemment rapportés étaient des fièvres (6), des lésions hépatocellulaires (5), des cholestases (4), et des asthénies (4).

Sur la période de l'ATU, 20 décès ont été rapportés, parmi lesquels un seul cas concernait des événements indésirables (une myosite et une insuffisance respiratoire) reliés au cémiplimab par le médecin et ayant conduit au décès. Parmi les cas fatals, un patient a présenté une thyroïdite auto-immune considérée reliée au cémiplimab mais n'ayant pas conduit au décès du patient.

Les données de sécurité revues étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu du cémiplimab décrit dans le RCP.

Au cours de l'ATU, 2 signaux de tolérance : « le rejet de greffe / la réaction du greffon contre l'hôte GVHD », et « la myosite », ont été identifiés et ont conduit à la mise à jour du RCP de l'ATU suite à l'approbation de l'ANSM en date du 23 septembre 2019. Ces événements sont des effets connus de la classe pharmacologique des inhibiteurs des programmed cell death (ligand) protein 1 [PD-(L)1].

Les données de sécurité issues de l'ATU sont cohérentes avec le profil de sécurité connu pour les anti PD-(L)1.

III. CONCLUSION

Globalement, suite à la revue des données sur la tolérance, incluant les 2 signaux connus de la classe pharmacologique des anti PD-(L)1, le rapport bénéfice/risque du cémiplimab reste inchangé dans les conditions d'utilisation approuvées de l'ATU de cohorte à savoir en monothérapie pour le traitement de patients adultes non éligibles à un essai clinique, considérés en impasse thérapeutique, atteints d'un carcinome épidermoïde cutané localement avancé ou métastatique, non éligible à la chirurgie et non éligible à la radiothérapie, présentant un score ECOG de 0 à 1, à partir de la deuxième ligne de traitement ou inéligible aux sels de platine ; et la pharmacovigilance de routine et les activités additionnelles de pharmacovigilance approuvées sont jugées suffisantes à ce jour.

Le rapport bénéfice-risque du produit et toutes nouvelles informations de pharmacovigilance vont continuer à être surveillés tout au long de l'utilisation du cémiplimab.