

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE FINAL
DURVALUMAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**

Période du 26 mars 2018 au 15 juin 2020

1. Introduction

Durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain, à haute affinité qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1) tout en laissant intacte l'interaction PD-1/PD-L2. Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales.

Sur la base des résultats de l'étude pivotale PACIFIC¹, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé la mise à disposition précoce de durvalumab dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives dès le 09 novembre 2017 puis dans le cadre d'une ATU dite de cohorte (ATUc), accordée le 16 mars 2018 dans l'indication suivante :

« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine ».

Cette mise à disposition, encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, a officiellement débuté le 26 mars 2018.

Le 21 septembre 2018, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne a été accordée pour la spécialité IMFINZI (durvalumab) dans l'indication suivante :

"En monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont la tumeur exprime des taux de PD-L1 \geq 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine."

L'ATUc Durvalumab a pris fin en France le 28 octobre 2018 et depuis le 29 octobre 2018, la spécialité IMFINZI (durvalumab), 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion est disponible dans le cadre de son AMM avec pour indication *« IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine. ».*

Ce résumé présente les données cumulées recueillies depuis la mise à disposition du durvalumab dans le cadre de l'ATUn et de l'ATUc jusqu'à la date de la dernière collecte de données au 15 juin 2020.

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

2.1 Données cliniques et démographiques

Au total, 576 patients ont été traités par durvalumab et suivis dans le cadre du PUT mis en place le 26 mars 2018.

Concernant la répartition des patients, les régions de France les plus représentées ont été l'Île-de-France (14,5%), la région Auvergne-Rhône-Alpes (16,9%), la région Nouvelle Aquitaine (10,4%).

¹ Pacific: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinumbased, Concurrent Chemoradiation Therapy.

- **Caractéristiques de la population traitée:** La majorité des patients est de sexe masculin (n= 420, 72,9%). L'âge médian est de 64 ans (36 à 85 ans),
- L'existence d'au moins une maladie concomitante est rapportée pour 19,4% des patients, dont une bronchopneumopathie chronique (3,7%), une hypertension (4,3%), ou un diabète (2,3%),
- La majorité des cancers bronchiques non à petites cellules est directement diagnostiquée à un stade étendu, seul 9,3% des patients sont en rechute d'un cancer localisé,
- Le type histologique est majoritairement un adénocarcinome (n=299, 52,1%), épidermoïde (n= 229, 39,9 %), autre (n= 25, 4,4%), carcinome à grandes cellules (n=18, 3,1%), adénosquameux (n=3, 0,5%) et non renseigné chez 2 patients,
- Après réalisation d'un recueil de données, à postériori, sur les 576 patients traités dans le cadre de l'ATUc le statut PD-L1 de la tumeur était rapporté comme : négatif chez 145 patients (32,6%), positif chez 214 patients (48,1%), inconnu chez 86 patients (19,3%) et non renseigné chez 131 patients.
- Le délai moyen entre le diagnostic de CBNPC et la demande d'inclusion dans l'ATUc est de 6,2 mois.
- Le stade de la tumeur est majoritairement un stade IIIB (n=296, 52,3%), stade IIIA (n= 232, 41,0%), stade IIIC (n= 36, 6,4%) et l'information était manquante pour 12 patients,
- A l'issue de la chimioradiothérapie concomitante, la réponse observée selon les critères RECIST était une réponse partielle (n= 451, 78,7%), une réponse complète (n= 35, 6,1 %) et une stabilité de la maladie (n= 87, 15,2%). L'information était manquante pour 3 patients.

Données de suivi :

Durée de traitement

A la date du 15 juin 2020, la durée du traitement par Durvalumab, uniquement calculée pour les patients pour lesquels le laboratoire AstraZeneca a reçu l'information sur un arrêt définitif du traitement (n=402), était en moyenne de 7,39 mois. En calculant sur cette population, il peut être attendu une sous-estimation de la durée de traitement pour les patients de la cohorte, la durée médiane de suivi des patients traités et qui étaient « en cours de traitement » lors des dernières nouvelles étant de 10,01 mois (6.44 - 18.83).

Réponses au traitement

Parmi les 402 patients ayant arrêté le traitement, la dernière évaluation tumorale de la réponse au traitement selon les critères RECIST a été rapportée pour 384 patients : Réponse complète (n= 54, 14,1%), Réponse partielle (n= 73, 19,0%), Stabilisation de la maladie (n= 106, 27,6%), Progression de la maladie (n= 136, 35,4%) et non évaluable pour 15 patients (3,9%). La répartition des réponses au traitement selon le statut PD-L1 apparaît similaire.

La dernière évaluation tumorale correspond à la dernière information à ce sujet reçue par le laboratoire AstraZeneca, dans certains cas à distance de l'information sur l'arrêt du traitement. Le délai médian entre la dernière perfusion et l'information sur la dernière évaluation tumorale était de 3,19 mois.

Arrêt définitif de traitement

A la date du 15 juin 2020, le laboratoire AstraZeneca a reçu l'information sur un arrêt définitif du traitement pour 402 patients. La raison de ces arrêts était:

- Fin du traitement (n = 168, 42,1%)
- Progression de la maladie (n = 114, 28,6%)
- Evènement indésirable (n = 78, 19,5%)
- Autre (n = 22, 5,5%)

- Décès (n = 9, 2,3%)
- Fin du traitement + progression de la maladie (n = 2, 0,5%)
- Souhait du patient / de la famille (n = 2, 0,5%)
- Perdu de vue (n = 2, 0,5%)
- Fin du traitement + évènement indésirable (n = 1, 0,3%)
- Souhait du médecin (n = 1, 0,3%)

II.2 Données de pharmacovigilance

A la date du 15 juin 2020, 174 patients traités dans le cadre de l'ATU (nominative ou de cohorte) en France ont présenté un total de 289 effets indésirables, dont 175 graves. La nature et la gravité des effets indésirables selon le statut PD-L1 est similaire. Les effets indésirables, classés par critère de gravité, étaient :

- **Cas graves** : n=119 patients, 204 effets indésirables

a) Décès :

N = 7 patients décédés suite à la survenue d'un effet indésirable

- Patient de 59 ans décédé d'une Encéphalite auto-immune survenue 2 semaine après l'initiation de durvalumab.
- Patiente de 64 ans décédée d'un coma diabétique hyperglycémique acidocétosique et d'un syndrome de défaillance multiviscérale, survenue 1 mois et 7 jours après l'initiation de durvalumab.
- Patient de 78 ans décédé d'une détresse respiratoire dans un contexte de pneumopathie interstitielle diffuse survenue 5 mois et 13 jours après l'initiation de durvalumab.
- Patient de 73 ans décédé d'une pneumopathie interstitielle aigue fibrosante survenue après la première perfusion de durvalumab.
- Patient de 74 ans décédé d'une détresse respiratoire aigüe associée à une défaillance multiviscérale conséquence d'une pneumopathie survenue 1 semaine après l'initiation de durvalumab.
- Patient de 72 ans décédé d'une aspergillose et hémoptysie après avoir reçu 6 perfusions de durvalumab.
- Patient de 71 ans décédé de cause inconnu, probablement dû à une hypoxie en lien avec l'association d'une fibrose, d'une surinfection et d'une embolie pulmonaire sur un état général dégradé. Fibrose et surinfection mises en évidence 8 jours après la sixième perfusion de durvalumab, décès six mois après.

b) Autres effets graves

- **effets graves et attendus (n = 75):**

Pneumopathie interstitielle diffuse (23) ; Hyperthyroïdie (11) ; Pneumopathie (5) ; Diarrhée (5) ; Pneumonie (3) ; Colite (5) ; Fièvre (3) ; Hypothyroïdie (2) ; Myalgie (2) ; Pneumopathie immuno-médiée (1) ; Polymyosite (1) ; ALAT augmenté (1) ; ASAT augmenté (1) ; Myocardite (1) ; Myosite (1) ; Insuffisance surrénalienne (1) ; Entérite (1) ; Hépatite auto-immune (1) ; Troubles thyroïdiens auto-immun (1) ; Thyroïdite auto-immune (1) ; Pneumonie à pneumocystis carinii (1) ; Prurit (1) ; Myocardite immuno-médiée (1) ; Rash (1) ; Réaction liée à la perfusion (1) ; et Toux (1).

- **effets graves et inattendus (n = 100) :** Progression (11) ; Dyspnée (8) ; Trouble pulmonaire (8) ; Pneumopathie radique (6) ; Lésions pulmonaires d'origine radique (1) ; Pneumonie (1) ; Pneumopathie interstitielle diffuse (1) ; Pneumopathie (1) ; Altération de l'état général (2) ; Arthralgie (3) ; Psoriasis (2) ;

Pancréatite (2); Troubles thyroïdiens (2); Fibrillation auriculaire (2); Métastases osseuses (1); Altération de l'état général (1); Asthénie (1); Aspergillose broncho-pulmonaire (1); Baisse de la saturation en oxygène (1); Bronchite (1); Cholangite (1); Chute (1); Coma diabétique hyperglycémique acidocétosique (1); Cyanose (1); Défaillance multiviscérale (1); Embolie pulmonaire (1); Spasmes musculaires (1); Bronchiectasie (1); Hypoxie (1); Arthropathie psoriasique (1); Troubles cérébraux (1); Détresse respiratoire (2); Polypes nasaux (1); Nécrose radique (1); Infection respiratoire basse (1); Fibrose (1); Pneumopathie d'hypersensibilité (1); Douleurs thoraciques (1); Encéphalite auto-immune (1); Epanchement pleural (1); Flutter auriculaire (1); Stéato-fibrose hépatique (1); Frissons (1); Syndrome de Guillain-Barré (1); Augmentations des gamma-GT (1); Perte de poids (1); Insuffisance ventriculaire gauche (1); Lésion hépatique mixte (1); Métastase au foie (1); Zona herpétique (1); Hypotension (1); Infiltration pulmonaire (1); Insuffisance rénale (1); Lupus cutané érythémateux (1); Granulome (1); Polyneuropathie (1); Polyarthrite (1); Purpura thrombocytopénique immun (1); Purpura vasculaire (1); Syndrome pseudo-grippal (1); Surinfection (1); Thrombose liée à un dispositif (1) et vomissements (1).

- **Cas non graves** : n = 55 patients, 114 effets indésirables

-effets non graves et attendus (n = 45) : Hyperthyroïdie (12); Hypothyroïdie (7); Augmentation de la TSH (4); Baisse de la TSH (4); Rash (3); Prurit (2); Diarrhées (2); Fièvre (2); Lésions hépatocellulaires (2); Augmentation des ASAT (1); Douleur abdominale (1); Rash prurigineux (1); Thyroïdite (1); Thyroïdite autoimmune (1) et Toux (1).

-effets non graves et inattendus (n = 69) : Taux sanguin de TSH anormal (10); T4 libre anormale (8); Asthénie (5); ALAT anormales (3); ASAT anormales (3); Nausée (3); Nombre de polynucléaire neutrophiles anormal (3); Psoriasis (3); Elévation de la T4 libre (2); Tachycardie (2); Arthralgie (2); Kératodermie palmoplantaire (1); Taux sanguin de phosphatases alcalines anormal (1); Taux sanguin de phosphatases alcalines augmenté (1); Baisse des ALAT (1); Calcémie anormale (1); CRP augmentée (1); Dermatitis séborrhéique (1); Eosinophilie (1); Frissons (1); Fracture dentaire (1); Troubles de la numérations des globules blancs (1); Vertige (1); Hypercalcémie (1); Infiltration pulmonaire (1); Lésion cutanée (1); Leucopénie (1); Paresthésie (1); Diminution de l'appétit (1); Rash érythémateux (1); Spasmes musculaires (1); Taux d'hémoglobine anormal (1); Test de la fonction thyroïdienne anormal (1); Anomalies des leucocytes (1) et Nombre de plaquettes anormal (1); Baisse de la tension artérielle (1); Marbrures (1) et Mucite (1).

Conclusion

Depuis le début de l'ATU nominative le 09 novembre 2017 au 15 juin 2020, sur les 576 patients traités par Durvalumab (ATUc et ATUn), 174 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables liés à l'administration de Durvalumab.

Aucune alerte particulière n'a été soulevée chez les patients traités dans le cadre de l'ATU quel que soit le statut PD-L1 de la tumeur. L'analyse des données de pharmacovigilance montre que le Durvalumab présente un profil de tolérance conforme à celui décrit dans le RCP et le PUT. À ce jour, il n'y a pas de modification du profil de sécurité d'emploi du Durvalumab ni de son rapport bénéfice/risque.