
Résumé de rapport de synthèse

Cadre de prescription compassionnelle
QARZIBA (dinutuximab beta) 4,5 mg/ml solution
à diluer pour perfusion

Rapport n°1 Période du 30 septembre 2024 au 30 septembre 2025

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a établi un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) pour le médicament QARZIBA (dinutuximab beta) 4,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion, dans l'indication suivante :

Traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque :

- En association à la chimiothérapie d'induction de type TOTEM ou TEMIRI en rechute/progression après chimiothérapie de première ligne
- En association à la chimiothérapie d'induction en seconde rechute/progression (ou plus) après chimiothérapie de type TOTEM ou TEMIRI

La mise à disposition de ce médicament dans le cadre de prescription compassionnelle a démarré le 30 septembre 2024.

2- Données recueillies

Nous présentons ici le rapport intermédiaire (1ère année de CPC) sur les informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de QARZIBA (dinutuximab beta) chez les patients inclus dans l'étude SACHA-France et traités dans le cadre du CPC depuis son lancement le 30 septembre 2024 jusqu'au 30 septembre 2025, date de fin de période d'analyse des données (Data Lock Point, DLP).

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 30 septembre 2024 et le 30 septembre 2025, quarante-et-un (41) patients ont été traités par chimio-immunothérapie sur l'ensemble du territoire national dans 17 centres SFCE (Société Française de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent), et tous ont été inclus dans SACHA à la date de ce rapport. Parmi eux, dix patients (24 %) ont poursuivi la chimio-immunothérapie déjà débutée avant le démarrage du CPC, tandis que 31 patients (76 %) ont commencé le traitement après le 30 septembre 2024.

Caractéristiques générales des patients

L'âge médian au début de la chimio-immunothérapie dans la cohorte était de 6,6 ans (intervalle 1,3 – 20,2 ans). Parmi eux, trois patients étaient adolescents (>12 et <18 ans) et un patient avait plus de 18 ans. Vingt-deux patients (54 %) étaient de sexe masculin.

Caractéristiques de la maladie

Tous les patients traités présentaient un neuroblastome de haut risque en rechute / progression au moment de l'initiation de la chimio-immunothérapie, avec une médiane de 1 rechute / progression (intervalle 1-4) et un délai médian de 1,9 ans depuis le diagnostic initial (intervalle 0,3-15,0 ans). Aucun patient atteint de maladie réfractaire n'a été traité par chimio-immunothérapie.

Parmi les 38 patients avec statut MYCN connu, 11 patients (29 %) avaient une tumeur avec amplification de MYCN.

La plupart des récurrences étaient métastatiques (35/41, 85 %), suivies de récurrences métastatiques et locorégionales (5/41, 12 %). Un seul patient présentait une récurrence strictement locale. Au début de la chimio-immunothérapie, quatre patients (9 %) n'avaient pas de maladie évaluable, tous les sites de récurrence ayant été traités auparavant par chirurgie et/ou radiothérapie.

Un résumé des caractéristiques des patients et de la maladie est présenté dans la table 1.

Table 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie

Paramètres	Population N=41	
Patients inclus dans le CPC	N	41 (100%)
	Données manquantes	0
Sexe	N	41 (100%)
	Masculin	22 (54%)
	Féminin	19 (46%)
Age (ans)	N	41 (100%)
	Moyenne ($\pm$ E.T)	7.2 ($\pm$ 3.6)
	Médiane (Q3-Q1)	6.6 (8.4-5.2)
	Min-Max	1.3-20.2
Diagnostic	N	41 (100%)
	Neuroblastome de haut risque	41 (100%)
Statut d'amplification de MYCN	N	41 (100%)
	MYCN amplifié	11 (27%)
	MYCN non-amplifié	27 (66%)
	Statut MYCN inconnu	3 (7%)
Statut de récurrence de la maladie	N	41 (100%)
	Métastatique	35 (85%)
	Métastatique & locorégional	5 (12%)
	Local	1 (3%)

E.T : Écart Type

Caractéristiques des prescripteurs

Tous les prescripteurs étaient des pédiatres oncologues (41 prescriptions, 17 centres), dont un tiers étaient issus de la région Île-de-France (15 prescriptions).

La table 2 indique le nombre de prescripteurs et de patients par spécialité et par zone géographique.

Table 2: Description des prescripteurs

Paramètres	Population N=41	
Nombre de patients par centre	N	41 (100%)
	Données manquantes	0
	Moyenne ($\pm$ E.T)	2.9 ($\pm$ 2.8)
	Médiane (Q3-Q1)	2 (3-1)
	Min-Max	1-12
Spécialité des prescripteurs	N	41 (100%)
	Pédiatre oncologue SFCE	41 (100%)
Région	N	41 (100%)
	Auvergne-Rhône-Alpes	4 (9%)
	Bourgogne-Franche-Comté	3 (7%)
	Grand-Est	1 (2%)
	Hauts-de-France	6 (14%)
	Ile-de-France	15 (36%)
	Normandie	1 (2%)
	Nouvelle-Aquitaine	3 (7%)
	Occitanie	3 (7%)
	Pays de la Loire	2 (4%)
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	3 (7%)

E.T : Écart Type

Conclusions sur la population ciblée

Toutes les prescriptions de chimio-immunothérapie incluses dans SACHA-France ont été validées préalablement par le Comité Neuroblastome de la SFCE selon les recommandations du CPC. Tous les patients présentaient un neuroblastome de haut risque en rechute / progression.

b. Conditions d'utilisation du médicament

QARZIBA (dinutuximab beta) a été principalement administré en association avec topotécan/témozolomide (TOTEM) (n = 28, 68 %), suivi de topotécan/cyclophosphamide (n = 9, 22 %) et irinotécan/témozolomide (TEMIRI) (n = 4, 10 %).

La durée médiane du traitement au moment de la DLP, définie comme le temps écoulé entre le début de la chimio-immunothérapie et la date de fin de traitement ou de dernier suivi, était de 116 jours (intervalle : 6 à 465 jours). À noter que treize patients (32 %) étaient encore sous traitement par chimio-immunothérapie à la date du DLP.

c. Données d'efficacité

Trente-trois patients (80 %) étaient évaluable pour l'activité antitumorale. Quatre patients (9 %) n'avaient pas de maladie évaluable au début de la chimio-immunothérapie, la récurrence ayant déjà été traitée par chirurgie et/ou radiothérapie. Trois patients (7 %) présentaient une maladie évaluable, mais la première évaluation de la maladie n'avait pas encore été réalisée à la date de fin de période d'analyse des données (DLP). Un patient a présenté un décès toxique après le

premier cycle de chimio-immunothérapie (voir section pharmacovigilance).

Concernant les 10 patients ayant débuté la chimio-immunothérapie avant le 30 septembre 2024, la meilleure réponse observée chez 8 patients évaluable était une réponse complète ou partielle chez 6 patients, suivie de 2 patients avec une maladie stable.

Concernant les 31 patients ayant débuté la chimio-immunothérapie après le 30 septembre 2024, la meilleure réponse observée parmi les 25 patients évaluable était une réponse complète ou partielle chez 11 patients (44 %), une maladie stable chez 6 patients (24 %) et une progression de la maladie chez 8 patients (32 %). Toutes les réponses globales (OR) rapportées ont été confirmées par des comptes rendus d'imagerie pseudo-anonymisés.

À la date du DLP, treize patients (31 %) étaient encore sous traitement par chimio-immunothérapie. De plus, huit patients (19 %) ayant terminé la chimio-immunothérapie ont présenté une maladie contrôlée après la fin du traitement. La durée médiane de suivi pour ces 21 patients présentant une maladie contrôlée est de 150 jours (intervalle : 43-652 jours, 3 patients exclus car n'avaient pas encore réalisé la première évaluation de la maladie à la date du DLP); par conséquent, la survie sans progression n'a pas été calculée (mais sera fournie dans le prochain rapport).

Les raisons d'arrêt du traitement étaient principalement : progression de la maladie (n = 17, 41 %), fin programmée après le maximum de 12 cycles de chimio-immunothérapie (n = 8, 19 %), toxicité (n = 2, mydriase, entérocolite fatale), ou traitement de consolidation par CARTGD2 hors de France (n = 1).

d. Données nationales de pharmacovigilance

Au 30 septembre 2025 (DLP), quarante et un patients traités par chimio-immunothérapie dans le cadre du CPC ont été inclus dans le registre SACHA. Tous ont reçu au moins une dose de QARZIBA (dinutuximab beta).

Au cours de la période de référence couvrant ce rapport, du 30 septembre 2024 au 30 septembre 2025, 114 effets indésirables intéressant 15 patients ont été rapportés en France dans le cadre de ce CPC.

Les tables ci-après décrivent les données de sécurité collectées pendant la période d'analyse du rapport :

Table 3 : Nombre d'effets indésirables sur la période d'analyse

Nombre d'effets indésirables	Nombre d'effets indésirables graves	Nombre d'effets indésirables avec issue fatale
114	10	1

Table 4: Résumé des effets indésirables (graves / non graves), diminution de dose, report ou arrêt du traitement

	N=41
	N (%)
Patients avec au moins un effet indésirable (grave / non grave)	15 (36.5)
Patients avec au moins un effet indésirable grave	6 (14.6)
Patients avec au moins un effet indésirable inattendu	3 (7.3)
Patients avec au moins un effet indésirable ayant conduit à un report du traitement	3 (7.3)
Patients avec au moins un effet indésirable ayant conduit à une diminution de dose	2 (4.8)
Patients avec au moins un effet indésirable ayant conduit à un arrêt du traitement	2 (4.8)

Patient avec au moins un effet indésirable avec issue fatale	1 (2.4)
--	---------

Table 5: Nombre d'effets indésirables (graves / non graves), par classe de systèmes d'organes (MedDRA) :

Classe de systèmes d'organes	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	6	0	14	0	20	0
<i>Aplasie fébrile</i>	6*	0	0	0	6	0
<i>Anémie</i>	0	0	14	0	14	0
Infections et infestations	2	1	3	0	5	1
<i>Infection liée au cathéter</i>	1	0	1	0	2	0
<i>Bactériémie</i>	0	0	1	0	1	0
<i>Sepsis</i>	1	0	0	0	1	0
<i>Otite moyenne</i>	0	0	1	0	1	0
<i>Entérocolite nécrosante</i>	0	1**	0	0	0	1
Affections rénales et urinaires	1	0	0	0	1	0
<i>Hématurie</i>	1	0	0	0	1	0
Affections oculaires	0	0	1	0	1	0
<i>Mydriase</i>	0	0	1	0	1	0
Affections gastrointestinales	0	0	2	0	2	0
<i>Diarrhée</i>	0	0	2	0	2	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	0	4	0	4	0
<i>Fièvre</i>	0	0	4	0	4	0
Investigations	0	0	76	0	76	0
<i>Aspartate aminotransférase augmentée</i>	0	0	4	0	4	0
<i>Alanine aminotransférase augmentée</i>	0	0	3	0	3	0
<i>Gamma-glutamyl transférase augmentée,</i>	0	0	1	0	1	0
<i>Nombre de neutrophiles diminué</i>	0	0	35	0	35	0
<i>Nombre de plaquettes diminué</i>	0	0	33	0	33	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	0	1	0	1
<i>Anorexie</i>	0	0	0	1	0	1
Affections du système nerveux	0	0	1	0	1	0
<i>Neuropathie périphérique sensitive</i>	0	0	1	0	1	0
Affectations respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	0	1	0	1	0
<i>Hypoxie</i>	0	0	1	0	1	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0	0	0	1	0	1
<i>Hypoacousie</i>	0	0	0	1	0	1

TOTAL	9	1	102	2	111	3
--------------	----------	----------	------------	----------	------------	----------

* : 3 effets indésirables d'aplasie fébrile ont été rapportés chez un seul et même patient

** : issue fatale

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : diminution du nombre de neutrophiles (35), diminution du nombre de plaquettes (33), anémie (14), aplasie fébrile (6), augmentation de l'aspartate aminotransférase (4), fièvre (4) et augmentation de l'alanine aminotransférase (3).
- Aucune situation particulière n'a été signalée pendant la période couverte par le rapport, y compris aucune exposition pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Deux effets indésirables (fièvre de grade 2 et hypoacousie) ont conduit à une réduction de dose chez deux patients.
- L'administration du dinutuximab beta a été retardée chez 3 patients suite aux effets indésirables suivants : fièvre de grade 2, élévation des ALAT de grade 3, élévation des ASAT de grade 3 et hypoxie de grade 2.
- Le dinutuximab beta a été arrêté chez deux patients en raison des effets indésirables entérocolite nécrosante (issue fatale) et mydriase de grade 2.

Au cours de la période considérée, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

3- Conclusion

La cohorte analysée dans le cadre du CPC QARZIBA (dinutuximab beta) comprend 41 patients atteints de neuroblastome de haut risque en rechute / progression, traités dans 17 centres SFCE répartis en France. La population exposée est composée d'enfants dont l'âge médian est de 6,6 ans, avec une forte proportion de maladies métastatiques (85 %), suivie par des formes métastatiques et locorégionales (12 %). Le taux d'amplification de MYCN (29 %) est comparable à celui de cohortes précédentes. Tous les patients ont strictement respecté les critères du CPC. Les conditions d'utilisation étaient homogènes, avec une validation systématique des indications par le comité Neuroblastome de la SFCE, garantissant une application uniforme du protocole à l'échelle nationale.

L'efficacité observée dans cette cohorte est cohérente avec les données publiées, avec un taux de réponse objective (réponse complète ou partielle) de 44 % chez les patients ayant débuté le traitement après le 30 septembre 2024. Ces résultats sont en ligne avec ceux de l'étude BEACON-Immuno et les données de la cohorte SACHA-France.

La tolérance du traitement était globalement acceptable, la majorité des événements indésirables étant des toxicités hématologiques attendues (neutropénie, thrombocytopénie, anémie). La proportion de patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave (EIG) était de 14,6 %. Un cas fatal d'entérocolite nécrosante a été rapporté. Les autres EIG (aplasie fébrile, sepsis, hématurie) étaient conformes au profil de sécurité connu du dinutuximab beta et de la chimiothérapie associée. Les effets indésirables inattendus (hypoacousie, anorexie) étaient rares et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au niveau national ou international durant la période considérée.

En conclusion, les données recueillies dans le cadre de ce CPC et du registre SACHA-France ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque, favorable, de la chimio-immunothérapie à base de dinutuximab beta chez les patients atteints de neuroblastome de haut risque en rechute / progression.