

Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel – Daromun: Bifikafusp alfa (L19-IL2 ; 2,17 mg/ml) + Onfekafusp alfa (L19-TNF α ; 0,40 mg/ml)

Rapport n° 1 – Période du 13 mars 2025 au 13 décembre 2025

1 - Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament Daromun, Bifikafusp alfa (L19-IL2 ; 2,17 mg/ml) + Onfekafusp alfa (L19-TNF α ; 0,40 mg/ml), solution pour injection, dans les situations suivantes :

- Mélanome cutané localement avancé (stade IIIB, IIIC ou IIID selon la classification AJCC 8ème édition) et résécable ;
- Patient adulte ;
- Patient candidat à un traitement intralésionnel avec au moins une lésion de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire injectable (≥ 10 mm de diamètre le plus long) ou avec plusieurs lésions injectables qui, au total, ont un diamètre le plus long de ≥ 10 mm ;
- En récurrence ou progression pendant ou après au moins un traitement adjuvant systémique et non éligible à un nouveau traitement adjuvant (par exemple intolérance à l'immunothérapie...) ;
- Absence d'antécédents connus d'allergie à l'IL2, au TNF ou à d'autres protéines/peptides/anticorps humains ou à tout autre constituant du produit ;
- Absence de grossesse ou d'allaitement.

La mise à disposition du médicament dans le cadre des AAC a démarré le 26/09/2024. Au cours de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2 - Données recueillies

Ce rapport présente les données recueillies dans le cadre de cette AAC au cours de la période du 13 mars 2025 au 13 décembre 2025.

a) Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAC a été octroyée : 93.
- Nombre de patients exposés au traitement pour lesquels les données ont été recueillies : 43.
- Nombre de patients pour lesquels des données d'évaluation tumorale exploitables étaient disponibles : 33.

Caractéristiques générales des 43 patients exposés au Daromun

L'âge moyen des 43 patients exposés à Daromun était de 64 ans (33–85 ans). Plus d'un tiers de ces patients étaient âgés de ≥70 ans. Le ratio homme/femme était de 1,15 (23 hommes et 20 femmes).

Variable	Valeur pendant la période
Sexe	Hommes : 23 (53,8 %) Femmes : 20 (46,2 %)
Âge	Âge moyen : 64 ans Âge médian : 65 ans Intervalle : 33–85 ans ≥70 ans : 19 patients (36,5 %)

Caractéristiques de la maladie

Les 43 patients exposés à Daromun présentaient un mélanome diagnostiqué entre 2007 et 2024, principalement à un stade avancé (IIIB–IIIC). La majorité avait reçu des traitements systémiques antérieurs, notamment des immunothérapies (anti-PD1, anti-CTLA4), parfois multiples, et une proportion notable avait également reçu une radiothérapie.

Les patients avaient un historique de maladie complexe, incluant des interventions chirurgicales multiples (1 à 10) et, dans certains cas, des effets indésirables immunitaires préexistants. Le statut mutationnel BRAF était réparti de manière équilibrée.

Les patients présentaient des lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires mesurables (≥ 10 mm) avec une charge tumorale hétérogène au début et durant le suivi. Les évolutions observées incluaient stabilisation, réduction de lésions ou persistance de la charge tumorale.

Caractéristiques des prescripteurs

La prescription provenait principalement de centres de référence (centres anticancéreux, CHU et grands réseaux hospitaliers), répartis sur l'ensemble du territoire français, reflétant une utilisation nationale.

Les prescripteurs étaient majoritairement des oncologues médicaux et des dermatologues expérimentés dans la prise en charge du mélanome, notamment aux stades avancés, avec une expertise en immuno-oncologie.

Aucune utilisation en dehors des critères de l'AAC (et, le cas échéant, hors cadre d'autorisation) ni implication de prescripteurs non spécialisés n'a été identifiée.

b) Conditions d'utilisation du médicament

Les détails relatifs aux posologies, co-prescriptions, durée médiane de traitement et critères d'arrêt/reprise font défaut pour la période considérée.

c) Données d'efficacité

Parmi les 43 patients traités, 33 disposaient de données d'évaluation tumorale exploitables, avec plusieurs observations par patient.

La majorité des lésions étaient évaluables, accessibles et traitées conformément au protocole. Les lésions non évaluables ou non injectées étaient rares et non associées à des signes évidents de progression rapide de la maladie.

Parmi les 33 patients pour lesquels des données d'évaluation tumorale étaient disponibles:

- 24 n'ont pas présenté de nouvelles lésions au cours du traitement ;
- 4 ont présenté de nouvelles lésions au cours du traitement ;
- l'information était manquante pour 5 patients.

d) Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période du 13 mars 2025 au 13 décembre 2025, 12 cas de pharmacovigilance rapportant 19 effets indésirables ont été signalés en France dans le cadre de cette AAC.

Parmi ces 12 cas de pharmacovigilance, impliquant 10 patients (3 cas concernent un seul patient), 5 présentaient un critère de gravité (issue fatale pour 1 cas) et 7 étaient non graves.

Cas (total)	Cas graves	Cas mortels	Cas non graves
12	5	1	7

Parmi les 19 effets indésirables rapportés :

- 7 étaient graves et 12 étaient non-graves ;
- 17 étaient attendus et 2 étaient inattendus.

Répartition des effets indésirables par SOC/PT et gravité

SOC	PT	Attendu/ inattendu	Graves	Non graves
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythème	attendu	0	1
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Pyrexie	attendu	1	3
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Frissons	attendu	1	2
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Inflammation	attendu	0	1
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Ulcère au site d'injection	attendu	1	0
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Réaction au site d'injection	attendu	1	0
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Réaction locale	attendu	0	2
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Œdème au site d'injection	attendu	0	1

site d'administration				
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Érythème au site d'injection	attendu	0	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Dermo-hypodermite	attendu	0	1
Troubles hépatobiliaires	Hépatite	inattendu	1	0
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	attendu	1	0
Divers	Décès	inattendu	1	0

- Cas d'issue fatale :

Au cours de la période de référence, un cas de décès de cause inconnue, survenu 7,5 mois après la première et unique administration de Daromun, chez un patient âgé avec de multiples comorbidités a été rapporté.

- Effets indésirables inattendus :

Au cours de la période de référence 2 effets indésirables inattendus et graves, ont été rapportés : hépatite et décès.

- Effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement :

Au cours de la période de référence, 5 cas d'arrêt définitif du traitement par Daromun en raison de la survenue d'effets indésirables ont été signalés. Les effets indésirables en cause étaient les suivantes : 3 cas de réactions sévères au site d'injection (comprenant 1 cas d'érythème et d'œdème au site d'injection, 1 cas de dermo-hypodermite et réaction locale et 1 cas de réaction locale sévère avec érythème, œdème et douleur), 1 cas d'inflammatoire et 1 cas d'hépatite.

- Cas d'exposition pendant la grossesse/l'allaitement :

Au cours de la période de référence, aucun cas d'exposition pendant la grossesse / ou l'allaitement n'a été signalé.

- Situations particulières avec ou sans effet indésirable :

Au cours de la période considérée, aucun cas ou situation particulière n'a été signalée.

- Signal de sécurité

Au cours de la période considérée, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Il convient toutefois de noter la survenue d'un cas grave et inattendu d'hépatite.

3 - Conclusion

Les données sur la période du 13 mars au 13 décembre 2025 ne remettent pas en cause le profil de sécurité connu de Daromun.

Le profil bénéfice/risque demeure inchangé.