

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Tecentriq® (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion dans le carcinome hépatocellulaire (CHC)

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2 (FINAL)

Période couverte : 21 octobre 2020 au 31 janvier 2021

I. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 30 juin 2020 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour une extension d'indication thérapeutique au laboratoire Roche pour Tecentriq® (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication suivante : « en association au bevacizumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1. ».

Cette ATU de cohorte a débuté le 20 juillet 2020 et s'est terminée le 1^{er} février 2021. Le premier patient a été inclus le 22 juillet 2020.

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1 (anti-programmed death-ligand 1) de type IgG1, à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire anti-tumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. L'atezolizumab n'affecte pas l'interaction PD-L2/PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par PD-L2/PD-1.

Tecentriq® 1200 mg, solution à diluer pour perfusion a obtenu une autorisation dans l'Union Européenne par décision de la Commission Européenne datée du 27 octobre 2020, dans le traitement

des patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Ce résumé couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) chez les patients inclus dans l'ATU de cohorte sur la période du 21 octobre 2020 au 31 janvier 2021 ainsi que les données cumulées depuis le 20 juillet 2020, début de l'ATU, soit sur une période totale de 6 mois et 10 jours d'ATU.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ sur la période considérée (21 oct 2020 – 31 jan 2021)

511 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 399 demandes d'accès au traitement ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Parmi les 399 patients inclus, 363 ont été traités (commande non passée pour les 36 autres patients sur la période couverte par ce rapport).

Les principales caractéristiques des 363 patients traités, atteints d'un CHC localement avancé ou métastatique, non résécable, sont regroupées dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Atezolizumab + Bevacizumab, N (363)
Age Median (Range), Années	69 (29-91)
Homme, n (%)	298 (82,1)
Femme, n (%)	65 (17,9)
Durée médiane entre diagnostic et inclusion ATU (Mois)	5,3 (0,2-163,2)
Confirmation diagnostique (Histologique +/- Radiologique) (%)	100 (58,2/91,5)
ECOG PS 0/1, n (%)	215 (59,2)/148 (40,8)
Child-Pugh classe, n (%)	
A B	363 (100) 0
Stade de la maladie, n (%)	
Localement Avancé Métastatique	213 (58,7) 150 (41,3)
Localisation métastatique actuelle, n (%)	
Ganglions	58 (38.7%)
Poumons	54 (36%)

Péritoine	25 (16.7%)
Os	23 (15.3%)
Foie	23 (15.3%)
Autre	16 (10.7%)
Invasion Macrovasculaire (MVI), n (%)	139 (38,3)
Varices Oesophagiennes (VO), n (%)	110 (30,3)
VO traitées/non traitées*, n (%)	64 (58,2) / 46 (41,8)
TACE préalable, n (%)	123 (33,9)
Autre traitement locorégional antérieur, n (%)	95 (26,2)
Traitement chirurgical à visée curative antérieur au cours de la maladie, n (%)	75 (20,7)

*VO de grade 1 non traitées selon le standard de prise en charge

Données de suivi

Parmi les 363 patients traités, des fiches de suivi ont été renseignées pour 191 patients (soit un taux de retour de 52,6%). Le détail de ces fiches est disponible dans le tableau ci-dessous.

L'analyse de suivi a été réalisée sur les 191 patients exposés, avec une durée médiane de suivi d'1 mois (0 – 3,2), sur la base des fiches renseignées.

Récapitulatif des fiches renseignées pour les patients ayant été exposés au Tecentriq® 1200 mg

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=191)
Fiche de suivi : Cycle 1	188 (98.4%)*
Fiche de suivi : Cycle 2	108 (56.5%)
Fiche de suivi : Cycle 3	62 (32.5%)
Fiche de suivi : Cycle 4	19 (9.9%)
Fiche de suivi : Cycle 5	5 (2.6%)
Fiche de suivi : Cycle 6	0 (0.0%)
Fiche de suivi : Cycle 7	0 (0.0%)
Fiche de suivi : Cycle 8	0 (0.0%)
Fiche de suivi : Cycle 9	0 (0.0%)
Fiche d'arrêt de traitement	12 (6.3%)**

*pour 3 patients, le suivi a commencé après le cycle 1.

**15 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues sur la période couverte par ce rapport. 3 d'entre elles indiquaient que le traitement par Tecentriq® 1200 mg n'avait pas été débuté.

Selon les informations parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement, la durée médiane de traitement par Tecentriq 1200 mg pour les 191 patients exposés était de 1,6 mois (0 à 3 mois) (3 données manquantes).

Douze (12) patients ont arrêté leur traitement par Tecentriq® au cours de cette période : 5 pour décès, 4 pour effet indésirable et 3 pour progression de la maladie.

L'un des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été rapporté à un CRPV : il s'agit du cas de nécrose ischémique de l'extrémité des doigts décrit dans la section "Données de pharmacovigilance", dans le SOC "Affections vasculaires".

Réponse au traitement

Sur la base des données parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement parmi les 191 patients exposés, 28 patients ont eu une évaluation tumorale selon le critère RECIST version 1.1: 4 (14,8%) étaient en réponse partielle ou complète, un (3,7%) avait progressé et 22 (81,5%) avaient une stabilisation de la maladie (1 donnée manquante).

Etant donné les données limitées en termes d'efficacité, l'analyse réalisée est purement descriptive.

II.1.b/ en cumulé (20 juil 2020 – 31 jan 2021)

859 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 702 demandes d'accès au traitement ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Parmi les 702 patients inclus, 656 ont été traités (commande non passée pour les 46 autres patients sur la période couverte par ce rapport).

Les principales caractéristiques des 656 patients traités, atteints d'un CHC localement avancé ou métastatique, non résécable, sont regroupées dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Atezolizumab + Bevacizumab, N (656)
Age Median (Range), Années	69 (28-91)
Homme, n (%)	554 (84,5)
Femme, n (%)	102 (15,5)
Durée médiane entre diagnostic et inclusion ATU (Mois)	5,4 (0,2-218,4)
Confirmation diagnostique (Histologique +/- Radiologique) (%)	100 (61,2/90,9)
ECOG PS 0/1, n (%)	383 (58,4) / 273 (41,6)
Child-Pugh classe, n (%)	

A B	656 (100) 0
Stade de la maladie, n (%)	
Localement Avancé Métastatique	380 (57,9) 276 (42,1)
Localisation métastatique actuelle, n (%)	
Ganglions	101 (36,6%)
Poumons	96 (34,8%)
Os	63 (22,8%)
Péritoine	38 (13,8%)
Foie	34 (12,3%)
Autre	25 (9,1%)
Invasion Macrovasculaire (MVI), n (%)	261 (39,8)
Varices Oesophagiennes (VO), n (%)	198 (30,2)
VO traitées/non traitées*, n (%)	114 (57,6) / 84 (42,4)
TACE préalable, n (%)	209 (31,9)
Autre traitement locorégional antérieur, n (%)	163 (24,8)
Traitement chirurgical à visée curative antérieur au cours de la maladie, n (%)	138 (21)

*VO de grade 1 non traitées selon le standard de prise en charge

Données de suivi

Parmi les 656 patients traités, des fiches de suivi ont été renseignées pour 442 patients (soit un taux de retour de 67,4%). Le détail de ces fiches est disponible dans le tableau ci-dessous.

L'analyse de suivi a été réalisée sur les 442 patients exposés, avec une durée médiane de suivi d'1,8 mois (0 – 5,7), sur la base des fiches renseignées. 315 patients (71,3%) ont été suivis moins de 3 mois.

Récapitulatif des fiches renseignées pour les patients ayant été exposés au Tecentriq® 1200 mg

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=442)
Fiche de suivi : Cycle 1	437 (98.9%)*
Fiche de suivi : Cycle 2	326 (73.8%)
Fiche de suivi : Cycle 3	242 (54.8%)
Fiche de suivi : Cycle 4	153 (34.6%)
Fiche de suivi : Cycle 5	106 (24.0%)

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=442)
Fiche de suivi : Cycle 6	74 (16.7%)
Fiche de suivi : Cycle 7	40 (9.0%)
Fiche de suivi : Cycle 8	12 (2.7%)
Fiche de suivi : Cycle 9	2 (0.5%)
Fiche d'arrêt de traitement	84 (19.0%)**

**pour 2 patients, le suivi a commencé au cycle 2 (fiches C1 non reçues). Pour 2 patients, le suivi a commencé au cycle 3 (C1 et C2 non reçues). Pour un patient, seule la fiche de fin de traitement a été reçue.*

***107 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues au cours de l'ATU. 23 d'entre elles indiquaient que le traitement par Tecentriq® 1200 mg n'avait pas été débuté.*

Selon les informations parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement, la durée médiane de traitement par Tecentriq 1200 mg pour les 442 patients exposés était de 2,4 mois (0 à 5,9 mois) (6 données manquantes).

82 patients ont arrêté leur traitement par Tecentriq® au cours de l'ATU : 38 pour progression de la maladie, 29 pour décès, 11 pour effet indésirable et 3 par souhait du patient.

Réponse au traitement

Sur la base des données parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement parmi les 442 patients exposés, 189 patients ont eu une évaluation tumorale selon le critère RECIST version 1.1: 48 (25,5%) étaient en réponse partielle ou complète, 31 (16,5%) avaient progressé et 103 (54,8%) avaient une stabilisation de la maladie (1 donnée manquante).

Etant donné les données limitées en termes d'efficacité, l'analyse réalisée est purement descriptive.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période

II.2.a/ sur la période considérée

Sur la période du 20 octobre 2020 au 31 janvier 2021, 38 cas de pharmacovigilance correspondant à l'ATU ont été identifiés dans la base internationale de pharmacovigilance du laboratoire Roche, dont 3 cas rapportant une situation particulière sans effet indésirable (EI).

Les 35 cas rapportant des EI comprenaient 59 EI dont 45 présentaient un critère de gravité. 35 EI étaient inattendus selon le RCP de l'ATU.

Les EI étaient le plus souvent rapportés dans les SOC :

- « Affections musculo-squelettiques et systémiques », du fait notamment d'un cas comprenant 4 EI articulaires chez le même patient, et de 3 cas de réaction à la perfusion avec douleurs dorsales, dont 1 s'accompagnant d'une rigidité musculaire ; la majorité des EI de ce SOC sont attendus selon le RCP de l'ATU, ou le RCP du bevacizumab ;
- « Affections vasculaires » avec essentiellement 4 cas de poussée hypertensive, entraînant l'arrêt ou une réduction de dose du bevacizumab dans 3 cas, et 3 cas d'hémorragie dont 1 cas fatal, avec une possible imputabilité du bevacizumab, chez des patients ayant par ailleurs des facteurs de risque liés au cancer ou aux traitements concomitants ;
- « Affections gastro-intestinales », avec également 3 cas d'hémorragie, également possiblement liées au bevacizumab, mais chez des patients ayant des facteurs de risque de saignement liés aux complications du cancer ou aux traitements concomitants ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », avec 7 EI dont 2 liés à une réaction à la perfusion ; les EI de ce SOC n'appellent pas de commentaires particuliers ;
- « Affections du rein et des voies urinaires » avec notamment 3 cas de protéinurie, possiblement liés au bevacizumab, et 2 cas d'insuffisance rénale présentant des facteurs confondants pour l'évaluation de la relation causale (antécédents des patients).

Trois cas fatals ont été rapportés : un cas de décès de cause inconnue, un cas d'hémorragie gastro-intestinale sur ulcères duodénaux, avec choc hémorragique, et un cas de thrombopénie avec insuffisance rénale, compliquée d'une hémorragie digestive massive avec choc hémorragique.

Au total, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'est identifié

II.2.b/ en cumulé (20 juil 2020 – 31 jan 2021)

Sur la période de 3 mois précédente allant du 20 juillet au 19 octobre 2020, la recherche effectuée dans la base de données avait permis d'identifier 3 cas comprenant 6 effets indésirables, tous graves, et 1 situation particulière (utilisation hors AMM).

Ainsi, **le nombre de cas rapportés depuis le début de l'ATU** (20 juillet 2020 au 31 janvier 2021) est le suivant :

Nombre de cas	Nombre de cas graves (incluant les cas fatals)	Nombre de cas d'évolution fatale
41	27	3

Parmi les 41 cas, 4 correspondent à une situation particulière sans EI.

Les 37 autres cas comprennent 65 EI dont 51 EI graves.

Au total 58% des EI rapportés depuis le début de l'ATU sont des EI attendus selon le document de référence.

Les SOC les plus souvent concernés par les EI sont les SOC « Affections musculo-squelettiques et systémiques » (10 EI), "Affections gastro-intestinales" (9 EI), « Affections vasculaires » (8 EI), « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (7 EI) et « Affections du rein et des voie urinaires » (6 EI).

Conclusion

Au cours de l'ATU allant du 20 juillet 2020 au 31 janvier 2021, 859 demandes d'accès ont été reçues dont 702 ont été accordées et 656 patients ont été traités. Des données de suivi ont été renseignées pour 442 patients.

Parmi ces 442 patients exposés, les données disponibles, via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement sont parcellaires. Parmi eux, 189 patients ont eu une évaluation tumorale selon le critère RECIST version 1.1: 48 (25,5%) étaient en réponse partielle ou complète, 31 (16,5%) avaient progressé et 103 (54,8%) avaient une stabilisation de la maladie (1 donnée manquante).

L'analyse des 41 cas de pharmacovigilance, ne met pas en évidence de nouveau signal de tolérance et ne modifie ni le profil de tolérance de Tecentriq® tel que décrit dans le résumé des caractéristiques produit ni le rapport bénéfice risque du produit.