

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DE COHORTE
Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion**

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°4

Période du 22 février 2021 au 21 août 2021

I. Introduction

Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 06/08/2019 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante : « *Atezolizumab, en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique* ».

L'ATU de cohorte a débuté le 19 août 2019. Le premier patient a été inclus le 23 août 2019. Le nab-paclitaxel n'étant pas reconnu en France comme traitement de référence du cancer du sein triple-négatif c'est le paclitaxel qui a été très majoritairement associé à atezolizumab pour traiter les patients dans le cadre de l'ATU de cohorte. Les inclusions des patients ont été arrêtées en date du 3 août 2020 suite aux résultats de l'étude clinique IMpassion131 évaluant l'efficacité d'atezolizumab en association au paclitaxel, chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Les résultats obtenus ne soutiennent pas un rapport bénéfice/risque positif de l'association atezolizumab et paclitaxel dans cette population ; d'où la décision prise, en concertation avec l'ANSM, de ne plus inclure de nouveaux patients dans l'ATU de cohorte.

Dans cette étude, la tolérance observée avec l'atezolizumab en association au paclitaxel est conforme aux profils de tolérance établis à ce jour pour chacune des molécules et aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Suite à la réforme de l'accès précoce entrée en vigueur au 1er juillet 2021 et la fin de l'ATU le 6 août 2021 (date de renouvellement annuel), et en accord avec les Autorités de santé françaises, l'ATU de cohorte n'a pas fait l'objet d'un renouvellement et la prise en charge dont elle bénéficiait à ce titre a pris fin suite à la publication de l'arrêté du 5 août 2021.

Aucun patient n'a été inclus au cours de la période allant du 22 février 2021 au 21 août 2021. Ce quatrième et dernier résumé présente donc les nouvelles données ainsi que les données cumulées de pharmacovigilance recueillies sur la période du 22 février 2021 au 21 août 2021. Il présente également les données cumulées cliniques et démographiques recueillies sur la période du 22 février 2021 au 6 août 2021, conformément à la réglementation en vigueur.

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

NA

II.1.b/ en cumulé

422 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 347 patients ont été inclus en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Le traitement a été fourni par le laboratoire Roche pour 342 patients (commande non passée pour les 5 autres).

Les caractéristiques principales des 342 patients traités, atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) avec un statut PD-L1 positif sont les suivantes :

- 341 femmes et 1 seul homme ;
- Age médian : 56 ans (21 – 94) ;
- Ancienneté médiane du diagnostic initial : 18,2 mois (0,4 – 298,9) ;
- Classification TNM principale au diagnostic initial : 138 T2 (40,5%), 140 N1 (41,1%) et 239 M0 (69,9%) ;
- TNBC de grade SBR III chez 268 patients (78,4%) ;
- TNBC de type canalaire chez 300 patients (88,2%) (information inconnue pour 2 patients) ;
- Statut PD-L1 positif IC1 : 193 patients (56,6%) (information inconnue pour 1 patient) ;
- Principales localisations métastatiques : ganglions (60,8%), poumons (41,5%), os (34,5%) et foie (26,3%) ;
- 270 patients (78,9%) ont reçu un traitement antérieur par chimiothérapie (230 ; 67,3%) et/ou chirurgie (246 ; 71,9%) et/ou radiothérapie (223 ; 65,2%) ;
- La chimiothérapie incluait principalement du cyclophosphamide (84,3%), de l'épirubicine (73,5%) et du paclitaxel (70,4%) avec un nombre médian de 6 cures (1 – 29) ;
- Score ECOG 0 ou 1 chez 328 patients (95,9%) - Score ECOG 2 chez 13 patients (3,8%) - Score ECOG 3 chez 1 patient (0,3%).

Données de suivi

Des données de suivi ont été collectées pour 264 patients (76,1% des patients inclus). Le détail de ces fiches est disponible dans le tableau ci-dessous.

Récapitulatif des fiches renseignées pour les patients ayant été exposés* à l'Atezolizumab 840 mg

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=264)
Fiche de suivi : Cycle 1	198 (75.0%)
Fiche de suivi : Cycle 2	161 (61.0%)
Fiche de suivi : Cycle 3	136 (51.5%)
Fiche de suivi : Cycle 4	95 (36.0%)
Fiche de suivi : Cycle 5	74 (28.0%)
Fiche de suivi : Cycle 6	63 (23.9%)

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=264)
Fiche de suivi : Cycle 7	40 (15.2%)
Fiche de suivi : Cycle 8	31 (11.7%)
Fiche de suivi : Cycle 9	25 (9.5%)
Fiche de suivi : Cycle 10	18 (6.8%)
Fiche de suivi : Cycle 11	14 (5.3%)
Fiche de suivi : Cycle 12	16 (6.1%)
Fiche de suivi : Cycle 13	9 (3.4%)
Fiche de suivi : Cycle 14	10 (3.8%)
Fiche de suivi : Cycle 15	8 (3.0%)
Fiche de suivi : Cycle 16	7 (2.7%)
Fiche de suivi : Cycle 17	6 (2.3%)
Fiche de suivi : Cycle 18	5 (1.9%)
Fiche de suivi : Cycle 19	4 (1.5%)
Fiche de suivi : Cycle 20	3 (1.1%)
Fiche de suivi : Cycle 21	2 (0.8%)
Fiche de suivi : Cycle 22	1 (0.4%)
Fiche d'arrêt de traitement	206 (78.0%)

**patient ayant reçu au moins une cure d'atezolizumab*

Parmi les 264 patients pour lesquels les données ont pu être collectées, 188 (94,9%) ont reçu un taxane en association à l'atezolizumab à leur cycle 1. Dix patients n'ont pas reçu de taxane au cycle 1, un patient n'a pas reçu d'atezolizumab et l'information était inconnue chez 66 patients. 83,8% des patients ont également reçu des corticoïdes.

Parmi les 95 patients ayant reçu plus de 3 cycles, 75 ont poursuivi la prise de corticoïdes.

Selon les informations parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement, la durée médiane de traitement par atezolizumab pour les 264 patients exposés était de 5,5 mois (0 à 23,7 mois). L'information était inconnue pour 69 patients.

Toujours selon les informations parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement, 205 patients ont arrêté leur traitement par atezolizumab 840 mg au cours de l'ATU : 99 (75,6%) pour progression de la maladie, 11 (8,4%) pour souhait du patient, 10 (7,6%) pour décès et 10 (7,6%) pour effet indésirable. L'information était inconnue pour 74 patients. Le taxane a également été arrêté chez 112 des 205 patients. L'information était inconnue pour 82 patients.

Réponse au traitement

Sur l'ensemble du suivi, parmi les 205 patients exposés, 139 patients ont eu une évaluation tumorale radiologique. Les meilleures réponses observées étaient les suivantes : 82 (59%) réponses partielles ou complètes, 39 (28,1%) progressions d'emblée, 14 (10,1%) stabilisations tumorales et 4 (2,9%) réponses non évaluables selon le critère RECIST version 1.1.

Au total 60 progressions ont été observées au cours de l'ATU. Chez ces 60 patients ayant progressé, selon les informations parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de

traitement, la durée médiane de traitement par atezolizumab 840 mg était de 2,8 mois (0,6 – 13,4). L'information était inconnue pour 3 patients.

II.2. Données de pharmacovigilance

Sur la période du 22 février au 21 août 2021, 3 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, dont 2 graves. Ces cas comprenaient 3 effets indésirables (EI) :

- 1 cas grave de pneumopathie interstitielle, conduisant à l'interruption du traitement et d'évolution favorable ;
- 1 cas grave de toxicité au médicament (sans plus de précision), non documenté malgré les relances faites auprès du médecin et du pharmacien ;
- 1 cas non grave de diarrhée conduisant à l'interruption du traitement, et d'évolution non précisée.

La pneumopathie interstitielle et la diarrhée sont des EI attendus, c'est-à-dire mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ATU.

En cumulatif depuis le début de l'ATU, 41 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, comprenant 61 EI dont 37 EI graves. Une majorité d'EI (75%) sont attendus selon le RCP de l'ATU. Les EI les plus fréquemment rapportés sont des affections gastro-intestinales (12 EI), affections hématologiques et du système lymphatique (7 EI), affections du système nerveux (6 EI) et infections (6 EI).

Au total aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté, ni sur la quatrième période de 6 mois de l'ATU, ni en cumulatif depuis le début de l'ATU. La grande majorité des EI est cohérente avec le profil de tolérance connu de l'association atezolizumab et paclitaxel.

Conclusion

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté, ni sur la quatrième période de 6 mois de l'ATU, ni en cumulatif depuis le début de l'ATU. Depuis le début de l'ATU, 422 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 347 patients ont été inclus. Parmi eux, 342 patients ont été traités.

En accord avec les observations du précédent rapport de synthèse n°3, les données de suivi, confirmant l'administration du traitement, ont été renseignées pour 264 patients. Par conséquent, les données d'efficacité et de tolérance recueillies ne permettent pas de statuer de façon définitive sur le rapport bénéfice/risque de l'atezolizumab 840 mg, tel qu'il est indiqué dans le cadre de l'ATU.