

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Polatuzumab vedotin 140 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE FINAL

Période du 20 janvier 2020 au 08 janvier 2021

I. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 24 décembre 2019 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) au laboratoire Roche pour polatuzumab vedotin 140 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication suivante : « *en association à la bendamustine et au rituximab, est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques* ».

L'ATU de cohorte a débuté le 20 janvier 2020 et le premier patient a été inclus le 21 janvier 2020. Une AMM a été obtenue dans cette indication le 16 janvier 2020. Cependant, la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable au remboursement. En conséquence Roche, en accord avec l'ANSM, a pris la décision d'arrêter l'initiation de tout traitement par polatuzumab vedotin pour de nouveaux patients dans le cadre de l'ATU de Cohorte en date du 17 juillet 2020 et de permettre la continuité des 6 cycles de traitement initiés au cours de l'ATU de cohorte dans le cadre de l'ATU pour tous les patients inclus. L'ATU de cohorte a pris fin le 08 janvier 2021.

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

265 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 234 patients ont été inclus en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. 11 patients avaient commencé leur traitement dans le cadre d'une ATU nominative. Le traitement a été fourni par le laboratoire Roche pour 230 patients (commande non passée pour les 4 autres).

Les caractéristiques principales des 230 patients traités, présentant un LDGCB, sont les suivantes :

- 145 hommes (63%) et 85 femmes (37%) ;
- Age médian de 71 ans (18 – 97) ;
- Ancienneté médiane du diagnostic initial de 1,3 ans (entre 1,2 mois et 26 ans) ;
- 151 patients réfractaires (65,7%) et 78 patients en rechute (34,1%) (1 donnée manquante [DM]) ;
- Délai médian entre la dernière rechute et l'inclusion dans l'ATU de 0,5 mois (entre 0 et 19,2 mois) (2 DM) ;
- Nombre médian de 3 lignes de traitements antérieurs (1 – 8) ;
- ECOG 0-1 pour 189 patients (82,2%) et ECOG ≥ 2 pour 41 patients (17,8%) ;

Données de suivi

Parmi les 230 patients traités, des fiches de suivi ont été renseignées pour 128 patients (soit un retour de 55,7%). Le détail de ces fiches est disponible dans le tableau ci-dessous.

Récapitulatif des fiches renseignées pour les patients ayant été exposés* à polatuzumab vedotin

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=128)
Fiche de suivi : Cycle 1	110 (85.9%)
Fiche de suivi : Cycle 2	89 (69.5%)
Fiche de suivi : Cycle 3	65 (50.8%)
Fiche de suivi : Cycle 4	51 (39.8%)
Fiche de suivi : Cycle 5	32 (25.0%)
Fiche de suivi : Cycle 6	19 (14.8%)
Fiche d'arrêt de traitement	68 (53.1%)

Parmi les 128 patients pour lesquels les données ont pu être collectées, les traitements reçus durant le cycle 1 sont décrits dans le tableau suivant :

Association de traitements – Cycle 1	N (%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=128)
Polatuzumab vedotin	1 (0.9%)
Polatuzumab vedotin+Bendamustine	4 (3.6%)
Polatuzumab vedotin+Bendamustine+Rituximab	103 (93.6%)
Polatuzumab vedotin+Rituximab	2 (1.8%)
Manquant	18

Selon les informations parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement, la durée médiane de traitement par polatuzumab vedotin pour les 128 patients exposés était de 1,55 mois (0 – 5,2 mois). L'information était inconnue pour 12 patients.

Toujours selon les informations parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement, 68 patients ont arrêté leur traitement par polatuzumab vedotin au cours de cette période : 49 (72,1%) pour progression de la maladie, 10 (14,7%) pour décès, 3 (4,4%) pour effet indésirable et 3 (4,4%) par souhait du patient.

Réponse au traitement

Sur l'ensemble du suivi, parmi les 128 patients exposés, 61 patients ont eu une évaluation de la réponse tumorale au cycle 6 ou à l'arrêt du traitement selon les critères Lugano : 13 (21,3%) étaient en réponse partielle ou complète, 43 (70,5%) avaient progressé, 3 (4,9%) étaient en stabilisation tumorale et 2 (3,3%) étaient non évaluables.

Chez les 43 patients ayant progressé, la durée médiane de traitement par polatuzumab vedotin était de 1,2 mois (0 – 5,1). L'information était inconnue pour 3 patients.

II.2. Données de pharmacovigilance

Au total 90 cas issus de l'ATU ont été rapportés, dont 59 cas comprenant au moins un événement indésirable (EI) présentant un critère de gravité, incluant 13 cas fatals.

Ces cas comprenaient au total 123 EI dont 96 présentant un critère de gravité, et 34 situations particulières (utilisation "hors AMM", sous-dosage ou surdosage, etc).

Au total 60% des EI, graves et non graves confondus, étaient attendus, c'est-à-dire mentionnés dans le document de référence de l'ATU (Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ATU) qui liste les EI survenus au cours des essais cliniques associant polatuzumab vedotin au rituximab et à la bendamustine.

Les principaux EI étaient infectieux et hématologiques, ce qui est attendu avec les 3 produits administrés. Les EI hématologiques comprenaient surtout des cas de neutropénie et thrombopénie, majoritairement sans complications infectieuses ou hématologiques.

Les 13 EI fatals rapportés comprenaient 9 cas de décès de cause non rapportée, restés non documentés malgré des relances auprès des notificateurs, 2 cas de progression du lymphome dont un associé à une infection au SARS-Cov-2 ayant pu contribuer au décès, et 2 cas de sepsis dont un avec choc septique.

L'analyse de certains EI inattendus a mis en évidence d'autres étiologies possibles ou facteurs de risque que le traitement de l'ATU, en particulier le lymphome, et parfois les antécédents ou comorbidités des patients.

Parmi les 34 situations particulières rapportées, on notait surtout des cas d'utilisation "hors AMM" des produits, notamment un délai entre chaque cycle de traitement parfois inférieur à 21 jours, mais sans impact observé en termes de tolérance. Dans la majorité des cas de situations particulières, aucun EI n'était rapporté, et lorsqu'un EI était rapporté on ne notait pas de corrélation avec la situation particulière.

Par ailleurs, au cours de l'ATU, 2 rapports de pharmacovigilance (PBRER) couvrant la période du 10 décembre 2019 au 9 décembre 2020, et analysant les données mondiales de pharmacovigilance de polatuzumab vedotin dans l'ensemble de ses indications, ont été publiés par le laboratoire Roche. Les PBRER concluaient à des données post-AMM cohérentes avec le profil de tolérance observé lors des essais cliniques, et à un rapport bénéfice/risque de polatuzumab vedotin favorable.

Au total aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

Conclusion

Au cours de la période de l'ATU allant du 20 janvier 2020 au 8 janvier 2021, 265 demandes d'accès ont été reçues dont 234 ont été accordées et 230 patients ont été traités. Des données de suivi ont été renseignées pour 128 patients.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié et les données de sécurité analysées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu de polatuzumab vedotin. Le rapport bénéfice / risque de polatuzumab vedotin reste inchangé.