

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

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

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N°1

Période du 20 juillet au 20 octobre 2020

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 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 carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Le résumé ci-dessous présente 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 20 juillet 2020 au 20 octobre 2020.

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

380 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 303 demandes d'accès au traitement ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Parmi les 303 patients inclus, 283 ont été traités (commande non passée pour les 20 autres patients sur la période couverte par ce rapport).

Les principales caractéristiques des 283 patients traités, atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, sont regroupées dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Atezolizumab + Bevacizumab, N (283)
Age Median (Range), Années	68 (28-89)
Homme, n (%)	247 (87,3)
Femme, n (%)	36 (12,7)
Durée médiane entre diagnostic et inclusion ATU (Mois)	5,6 (0,4-218,4)
Confirmation diagnostique (Histologique +/- Radiologique) (%)	100 (66,1/89)
ECOG PS 0/1, n (%)	163 (57,6)/120 (42,4)
Child-Pugh classe, n (%)	
A B	283 (100) 0
Stade de la maladie, n (%)	
Localement Avancé Métastatique	159 (56,2) 124 (43,8)
Localisation métastatique actuelle, n (%)	
Ganglions	43 (15.2%)
Poumons	42 (14.8%)

Os	41 (14.5%)
Péritoine	13 (4.6%)
Foie	9 (3.2%)
Autre	8 (2.8%)
AFP ≥ 400 ng/mL, n (%)	126 (38)
Invasion Macrovasculaire (MVI), n (%)	114 (40,4)
Varices Oesophagiennes (VO), n (%)	82 (29)
VO traitées/non traitées*, n (%)	46 (56,1) / 36 (43,9)
TACE préalable, n (%)	83 (29,3)
Autre traitement locorégional antérieur, n (%)	34 (23)
Traitement chirurgical à visée curative antérieur au cours de la maladie, n (%)	61 (21,6)

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

Données de suivi

Parmi les 283 patients traités, des fiches de suivi ont été renseignées pour 183 patients (soit un taux de retour de 64,7%). Le détail de ces fiches est disponible dans le tableau ci-dessous.

L'analyse de suivi a été réalisée sur les 183 patients exposés, avec une durée médiane de suivi d'1 mois (0 – 2,4), 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=183)
Fiche de suivi : Cycle 1	180 (98.4%)*
Fiche de suivi : Cycle 2	110 (60.1%)
Fiche de suivi : Cycle 3	53 (29.0%)
Fiche de suivi : Cycle 4	8 (4.4%)
Fiche d'arrêt de traitement	9 (4.9%)

*pour 2 patients, le suivi a commencé au cycle 2 (fiches C1 non reçues) et un patient a eu deux cycles de Tecentriq avant de rentrer dans l'ATU.

**16 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues sur la période couverte par ce rapport. 7 d'entre elles indiquaient que le traitement par Tecentriq® 1200 mg n'avait pas été débuté. Une fiche d'arrêt a été complétée par erreur.

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 183 patients exposés était de 1,3 mois (0 à 2,8 mois) (4 données manquantes).

Huit (8) patients ont arrêté leur traitement par Tecentriq® au cours de cette première période de l'ATU : 3 pour décès (un décès lié à la Covid-19 et non relié au traitement de l'ATU, un décès lié à la progression de la maladie, et un décès de cause non rapportée), 2 pour progression de la maladie, 2 pour effet indésirable et 1 par souhait du patient.

Réponse au traitement

Sur la bases des données parcellaires disponibles via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement parmi les 183 patients exposés, 21 patients ont eu une évaluation tumorale selon le critère RECIST version 1.1: 3 (15%) étaient en réponse partielle ou complète, 2 (10%) avaient progressé et 15 (75%) 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

Comme stipulé dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'ATU, dans le cadre de cette ATU d'extension d'indication les professionnels de santé devaient rapporter les effets indésirables directement aux Autorités de Santé.

Sur la période du 20 juillet au 19 octobre 2020, 3 cas de pharmacovigilance ont été rapportés. L'un de ces 3 cas ne comprenait pas d'effet indésirables à proprement parler, mais rapportait l'administration de l'atezolizumab chez un patient avant son inclusion dans l'ATU (de ce fait, enregistrée comme une administration "hors AMM").

Les deux autres cas incluaient 6 effets indésirables (EI), tous graves. Ils concernaient :

- un patient de 56 ans qui a présenté 12 jours après le début du traitement par atezolizumab et bevacizumab des douleurs abdominales et des vomissements conduisant à son hospitalisation. Aucun diagnostic n'a été rapporté. Les EI étaient persistants à la date du dernier rapport de pharmacovigilance reçu et la poursuite du traitement de l'ATU n'était pas précisée. La relation causale avec le traitement de l'ATU n'a pas été rapportée par le médecin. Du fait de la chronologie et du caractère attendu des EI, ceux-ci ont été évalués reliés au traitement par le laboratoire Roche, le carcinome hépatocellulaire pouvant cependant constituer un facteur confondant ;
- un patient de 73 ans, atteint d'un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dysmétabolique, qui a présenté 1 mois après le début du traitement par atezolizumab et bevacizumab une faiblesse musculaire, un ptosis et une

dyspnée, puis une semaine plus tard une majoration de sa cytolysé hépatique avec augmentation des transaminases à 3-4 fois la normale, conduisant à son hospitalisation et à la suspension du traitement par atezolizumab. Le bilan neurologique a conduit dans un premier temps à suspecter une myasthénie ou une polyneuropathie immuno-induite. Cependant le bilan complémentaire réalisé, avec notamment une IRM, était strictement normal et les symptômes se sont totalement résolus en 1 mois, conduisant à la décision de réadministrer l'atezolizumab. La relation causale avec le traitement de l'ATU n'a pas été clairement précisée par le notificateur. La relation causale avec l'atezolizumab, bien que le cancer constitue un facteur confondant notamment pour la cytolysé, ne peut pas être exclue, du fait de la chronologie et des EI neurologiques, musculo-squelettiques, respiratoires et hépatiques connus du médicament.

Les douleurs abdominales, les vomissements et la dyspnée sont des EI 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 avec l'atezolizumab en monothérapie et/ou en association à d'autres médicaments anticancéreux.

Les deux cas rapportés ne constituent pas un nouveau signal de pharmacovigilance.

Conclusion

Au cours de la période de l'ATU allant du 20 juillet au 20 octobre 2020, 380 demandes d'accès ont été reçues dont 303 ont été accordées et 283 patients ont été traités. Des données de suivi ont été renseignées pour 183 patients.

Parmi ces 183 patients exposés, les données disponibles, via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement sont parcellaires.

Les données collectées au cours de l'ATU ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'atezolizumab 1200 mg dans l'indication de l'ATU.