

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**TECENTRIQ (atezolizumab), anticorps anti-PD-L1**

En association au bevacizumab et à la chimiothérapie paclitaxel + carboplatine, dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique :

-  - intérêt clinique modéré en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à bevacizumab + chimiothérapie ;
-  - intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les patients avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées, faute de donnée clinique.

L'essentiel

- TECENTRIQ a l'AMM en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1^{ère} ligne de traitement des adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, TECENTRIQ, en association au bevacizumab et à la chimiothérapie concernée est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.
- La supériorité de TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie par rapport à bevacizumab + chimiothérapie a été démontrée en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur lors d'une étude en ouvert dans la population ne présentant pas de mutation EGFR ou de réarrangement ALK, avec un gain absolu modeste (+ 1,5 mois) et un gain absolu de + 4,5 mois de survie globale dans cette même sous-population lors d'une 2^{nde} analyse intermédiaire prévue au protocole avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme.
- La fréquence des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement (34% versus 25%) a été plus élevée chez les patients traités par TECENTRIQ + bevacizumab + chimiothérapie par rapport à ceux recevant uniquement l'association bevacizumab + chimiothérapie.

Indications préexistantes¹

TECENTRIQ a déjà l'AMM en monothérapie en 2^{ème} ligne du CBNPC localement avancé/métastatique et dans le carcinome urothélial localement avancé/métastatique (pour plus de précisions, cf. AMM).

Stratégie thérapeutique

- En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou BRAF et de réarrangement des gènes ALK ou ROS, le traitement standard de 1^{ère} ligne chez les patients sans comorbidités majeures et avec un indice de performance ECOG 0 à 2 repose sur une bithérapie associant des chimiothérapies à base de sels de platine et l'une des molécules suivantes : paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, vinorelbine ou pemetrexed. L'ajout de bevacizumab peut être envisagé en 1^{ère} ligne en l'absence de contre-indication. En cas de progression de la maladie, un traitement de 2^{nde} ligne est instauré avec comme alternatives : immunothérapies chez les patients avec un score ECOG de 0 ou 1 (nivolumab, pembrolizumab en cas de PD-L1 (≥1%), atezolizumab), monochimiothérapie (docétaxel, pemetrexed), erlotinib. Le pembrolizumab est un traitement de 1^{ère} intention pour certains patients :
 - en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale [TPS] ≥ 50% et ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou un réarrangement ALK

¹ Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez des patients de statut ECOG 0 ou 1, indépendamment du taux d'expression PD-L1, et dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK
 - Pour les patients présentant des anomalies moléculaires (mutations EGFR ou réarrangements ALK ou ROS-1), le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase selon l'anomalie :
 - en cas de mutation EGFR : erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib
 - en cas de réarrangement ALK + : alectinib, crizotinib, céritinib
 - en cas de réarrangement ROS-1 : crizotinib
- En cas d'échec aux ITK, la chimiothérapie à base de sels de platine constitue une alternative.
- Chez les patients ayant un score ECOG de 3 ou 4, les soins de supports doivent être considérés.
 - L'atezolizumab (TECENTRIQ) en monothérapie est une alternative au nivolumab ou au pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq 1\%$) après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. La place de l'atezolizumab reste à étudier chez les patients EGFR mutés tandis qu'il n'a pas de place chez les patients ayant un réarrangement ALK+, faute de donnée clinique.
 - **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK, TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est une alternative en traitement de 1^{ère} ligne. En l'absence de donnée comparative robuste selon l'expression du [TPS] PD-L1, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du pembrolizumab, en monothérapie ou en association, n'est pas connue.
Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie concernée n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée.

Données cliniques

- Une étude randomisée en ouvert avec trois co-critères principaux, a évalué l'efficacité de l'atezolizumab (Atezo) en association au carboplatine/paclitaxel (CP) avec ou sans bevacizumab (Bev) par rapport à l'association bevacizumab + carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie.
A la date d'analyse principale de la survie sans progression (suivi médian de 15,1 mois dans le groupe Atezo+Bev+CP et 15,4 mois dans le groupe Bev+CP) :
 - la médiane de survie sans progression dans la population sélectionnée ITT-WT² (co-critère de jugement principal) a été de 8,3 mois dans le groupe Atezo+Bev+CP versus 6,8 mois dans le groupe Bev+CP soit un gain absolu de +1,5 mois (HR_{stratifié} = 0,62, IC_{99,4%} [0,46 ; 0,75], p<0,0001)
 - la médiane de survie sans progression dans la population Teff-élevée WT³ (co-critère de jugement principal) a été de 11,3 mois dans le groupe Atezo+Bev+CP versus 6,8 mois dans le groupe Bev+CP soit un gain absolu de + 4,5 mois (HR_{stratifié} = 0,51, IC_{99,4%} [0,34 ; 0,74], p<0,0001)
- A la date de seconde analyse intermédiaire de la survie globale (3^{ème} co-critère de jugement principal), à un suivi médian de 19,7 mois, la médiane de survie globale a été de 19,2 mois dans le groupe Atezo+Bev+CP versus 14,7 mois dans le groupe Bev+CP soit un gain absolu de +4,5 mois (HR=0,78; IC_{98,2%} = [0,61 ; 0,99] ; p=0,0164).
- Ces résultats sont limités par les faiblesses méthodologiques de cette étude notamment le caractère ouvert de celle-ci, l'analyse principale dans un sous-groupe sélectionné de la population, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi mais avec peu de patients à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme.
 - La fréquence des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement (34% versus 25%) a été plus élevée chez les patients traités par Atezo + Bev + CP par rapport à ceux recevant uniquement Bev+CP.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

2 incluant uniquement les patients sans anomalies moléculaires (mutations EGFR/réarrangement ALK)

3 population incluant uniquement les patients sans anomalies moléculaires (mutations EGFR/réarrangement ALK) et avec une signature génomique Teff (lymphocytes T effecteurs) dite élevée

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TECENTRIQ en association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique est :
 - modéré en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK ;
 - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées.
- Dans l'indication où le service médical rendu est modéré, TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans l'indication où le service médical rendu est modéré.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital dans l'indication où le service médical rendu est insuffisant.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 octobre 2019 (CT-17655)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »