

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

atezolizumab

TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 550 420 06)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XC (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>21/09/2017 (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none">- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine,- et dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq. <p>Modification de l'AMM en date du 02/07/2018 : dans le traitement du carcinome urothélial chez les patients inéligibles au cisplatine, restriction de l'indication aux patients ayant une tumeur avec expression de PD-L1 \geq 5% (objet du présent avis).</p> <p>PGR européen</p> <p>AMM comportant une obligation de mise en place de mesures post-autorisation suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- soumission des résultats finaux des études IMvigor 210 (juin 2019) et IMvigor 211 (mai 2019) ;- soumission des résultats de l'étude IMvigor 130 (juillet 2021).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>Mise en place d'un programme éducationnel (matériel éducationnel destiné aux médecins et carte d'alerte patient)</p>
Conditions actuelles de prise en charge	<p><input type="checkbox"/> Sécurité Sociale : taux _____</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Collectivités : uniquement dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, à l'exception du CBNPC avec réarrangement ALK+ (cf. avis de la CT du 30/05/2018). <u>Non inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine.</u></p>

02 CONTEXTE

La commission de la Transparence a examiné le 10 janvier 2018 la demande d'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine ». Dans un projet d'avis adopté le 24 janvier 2018¹, elle a conclu à un Service Médical Rendu insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication, compte tenu de :

¹ Compte-rendu de la Commission de la Transparence du 24/01/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2820787/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-24-janvier-2018

- l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, alors que cette comparaison était possible, en première ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine ;
 - la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.
- Par la suite, le laboratoire a retiré sa demande d'inscription le 5 février 2018.

Le 02/07/2018, sur la base des résultats préliminaires d'une étude clinique en cours (IMvigor130²) ayant montré une survie diminuée avec Tecentriq en monothérapie comparé à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement de première ligne des patients ayant un carcinome urothélial avec une faible expression de PD-L1 (<5%), l'EMA a restreint l'AMM de Tecentriq, pour les patients inéligibles au cisplatine, aux patients ayant un carcinome urothélial avec une expression de PD-L1 $\geq 5\%$.

L'indication chez les patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine n'est pas modifiée.

Une lettre aux professionnels de santé a été adressée aux spécialistes en oncologie, aux médecins compétents en cancérologie et aux pharmaciens hospitaliers en juillet 2018, en accord avec l'ANSM.

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les modifications de RCP portent notamment sur les rubriques suivantes :

► Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques : l'indication de TECENTRIQ est modifiée comme suit

« Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique :

- après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou
- considérés inéligibles au cisplatine **et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$.** »

► Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration : ajout d'une mention concernant la nécessité d'une confirmation du niveau d'expression PD-L1 par un test validé, chez les patients naïfs de traitement.

► Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques : ajout des résultats préliminaires de l'étude IMvigor 130, évaluant atezolizumab en monothérapie et en association à une chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non préalablement traité (population non superposable à l'AMM actuelle car TECENTRIQ est à ce jour indiqué en première ligne de traitement uniquement chez les patients inéligibles au cisplatine).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission rappelle que TECENTRIQ n'est à ce jour pas inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités dans le traitement des patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine, et prend acte de ces modifications de l'indication chez les patients considérés inéligibles au cisplatine.

² Etude IMvigor 130 (étude d'efficacité post-autorisation, dont les résultats doivent être soumis à l'EMA avant juillet 2021): étude de phase III évaluant l'efficacité d'atezolizumab en monothérapie versus atezolizumab ou placebo en association aux schémas carboplatine/gemcitabine ou cisplatine/gemcitabine chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, quel que soit l'éligibilité à un traitement à base de cisplatine (1ère ligne « complète »)

05 ANNEXE : TABLEAU FACE-FACE DES MODIFICATIONS DE RCP

RCP antérieur au 02/07/2018	RCP en date du 02/07/2018
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine 	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1).
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Tecentriq doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.</p> <p><u>Posologie</u></p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Tecentriq doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.</p> <p><u>Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial</u> Les patients atteints d'un carcinome urothélial non préalablement traité doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PDL1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Posologie</u></p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Patients exclus des essais cliniques</u></p> <p><u>Utilisation d'atezolizumab dans le carcinome urothélial pour des patients précédemment non traités et considérés inéligibles au cisplatine</u></p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Patients exclus des essais cliniques</u></p> <p><u>Utilisation d'atezolizumab dans le carcinome urothélial pour des patients préalablement non traités et considérés inéligibles au cisplatine</u></p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p><u>Carcinome urothélial</u></p> <p><i>IMvigor211 (GO29294) : essai clinique randomisé chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité par chimiothérapie.</i></p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p><u>Carcinome urothélial</u></p> <p><i>IMvigor211 (GO29294) : essai clinique randomisé chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique préalablement traité par chimiothérapie.</i></p>

L'atezolizumab n'a pas démontré un bénéfice de survie statistiquement significatif comparé à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité. Selon l'ordre hiérarchique de test prédéfini, la population IC2/3 a été testée en premier, avec un hazard ratio (HR) d'OS de 0,87 (IC à 95 % : [0,63 ; 1,21].

IMvigor210 (GO29293) : essai clinique à un seul bras chez des patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment non traité et inéligibles à un traitement à base de cisplatine et chez des patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment traité par chimiothérapie.

L'étude a inclus au total 438 patients et comportait deux cohortes de patients. La cohorte 1 incluait des patients non précédemment traités atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ou pour lesquels une telle chimiothérapie n'était pas adaptée ou dont la maladie avait progressé au moins 12 mois après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante contenant du platine.

Cancer bronchique non à petites cellules

POPLAR (GO28753) : essai clinique randomisé de phase II chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique précédemment traité par chimiothérapie

L'atezolizumab n'a pas démontré un bénéfice de survie statistiquement significatif comparé à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique **préalablement** traité. Selon l'ordre hiérarchique de test prédéfini, la population IC2/3 a été testée en premier, avec un hazard ratio (HR) d'OS de 0,87 (IC à 95 % : [0,63 ; 1,21].

*IMvigor210 (GO29293) : essai clinique à un seul bras chez des patients atteints d'un carcinome urothélial **préalablement** non traité et inéligibles à un traitement à base de cisplatine et chez des patients atteints d'un carcinome urothélial **préalablement** traité par chimiothérapie.*

L'étude a inclus au total 438 patients et comportait deux cohortes de patients. La cohorte 1 incluait des patients non **préalablement** traités atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ou pour lesquels une telle chimiothérapie n'était pas adaptée ou dont la maladie avait progressé au moins 12 mois après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante contenant du platine.

IMvigor130 (WO30070) : essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé versus placebo, avec atezolizumab en monothérapie et en association à une chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non préalablement traité.

Sur la base d'une recommandation d'un comité de surveillance indépendant après une revue préliminaire des données de survie, le recrutement de patients dans le bras de traitement atezolizumab en monothérapie dont les tumeurs présentent une faible expression de PD-L1 (moins de 5 % de cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1 par immunohistochimie) a été arrêté après l'observation d'une survie globale diminuée pour ce sous-groupe. Le comité de surveillance indépendant n'a pas recommandé de changement du traitement pour les patients qui avaient déjà été randomisés et qui recevaient le traitement dans le bras en monothérapie. **Aucun autre changement n'a été recommandé.**

Cancer bronchique non à petites cellules

*POPLAR (GO28753) : essai clinique randomisé de phase II chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique **préalablement** traité par chimiothérapie*