



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 NOVEMBRE 2021

atezolizumab

TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement :

- en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ;
- en association au bevacizumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements ;
- en association au carboplatine et à l'étoposide, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en première ligne.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation dosée à 840 mg par rapport à la présentation déjà disponible.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab) dans trois indications :

- en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique.
- en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu ;
- en association au bevacizumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur ;

Cette spécialité est un complément de gamme de la spécialité TECENTRIQ 1200 mg (atezolizumab). Pour rappel, la Commission a déjà évalué ces trois indications pour la spécialité TECENTRIQ 1200 mg (atezolizumab) :

- Dans ses avis du 9 octobre 2019¹ et du 21 octobre 2020² relatifs au CBNPC non épidermoïde métastatique, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par TECENTRIQ (atezolizumab) était :
 - o **modéré** en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ;
 - o **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées.
- Dans son avis du 13 mai 2020³ relatif au CBPC de stade étendu, en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement des patients adultes, la Commission a considéré que le SMR était **important** dans l'indication de l'AMM.
- Dans son avis du 3 février 2021⁴ relatif au CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, en association au bevacizumab, dans le traitement des patients adultes, la Commission a considéré que le SMR était :
 - o **important** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.
 - o **insuffisant** dans les autres situations.

Cette demande d'inscription fait suite à une variation d'AMM de type II de TECENTRIQ (atezolizumab) obtenue le 20/08/2021, étendant les schémas posologiques de 840 mg toutes les deux semaines, et 1680 mg toutes les quatre semaines à toutes les indications de TECENTRIQ (atezolizumab). Ainsi, la mise à disposition du dosage à 840 mg pour ces indications permet une administration toutes les deux ou quatre semaines, conformément au RCP.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 9 octobre 2019 concernant la spécialité TECENTRIQ. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17655_TECENTRIQ_PIC_EI_Avis3_CT17655.pdf

² Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2020 concernant la spécialité TECENTRIQ.

³ Avis de la Commission de la Transparence du 13 mai 2020 concernant la spécialité TECENTRIQ. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18159_TECENTRIQ_PIC_EI_CBPC_AvisDef_CT18159.pdf

⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 3 février 2021 concernant la spécialité TECENTRIQ. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19001_TECENTRIQ_PIC_EI_AvisDef_CT19001.pdf

02 INDICATIONS

« Carcinome urothélial

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 $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer bronchique non à petites cellules

Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (voir rubrique 5.1 du RCP).

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales (TC) ou $\geq 10\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer bronchique à petites cellules

Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer du sein triple négatif

Tecentriq, en association au nab-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.

Carcinome hépatocellulaire

Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ 840 mg dans chaque indication sont les mêmes que ceux identifiés pour TECENTRIQ 1200 mg (cf. avis de la Commission de la Transparence du 9 octobre 2019¹, du 21 octobre 2020², du 13 mai 2020³ et 3 février 2021⁴).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Cancer bronchique non à petites cellules

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine est :
 - moyen chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.
 - ne peut être établi chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, faute de donnée chez ces patients exclus de l'analyse principale de l'étude examinée pour la spécialité TECENTRIQ 1200 mg.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique
- ▶ Comme pour la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg :
 - Chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine constitue une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique.
 - Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK : TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique disponible chez les patients concernés.

Intérêt de santé publique

TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est :

- modéré en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées et aux posologies de l'AMM.

4.1.2 Cancer bronchique à petites cellules

- ▶ Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) étendu est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est important comme pour la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en première ligne, notamment des protocoles de chimiothérapie associant l'étoposide à un sel de platine.
- ▶ TECENTRIQ (atezolizumab), utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine + étoposide puis seul en traitement d'entretien, est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu.

Intérêt de santé publique

TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.1.3 Carcinome hépatocellulaire

- ▶ Le carcinome hépatocellulaire est une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme.
- ▶ La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg, en association au bevacizumab, est un médicament à visée curative
- ▶ Comme pour la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg, son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. La transposabilité des résultats à la population française (profil d'étiologies différent) ne peut cependant pas être affirmée.
- ▶ Il existe une alternative chez les patients ayant un CHC au stade BCLC B, avec une fonction hépatique préservée et un score ECOG 0, n'ayant pas reçu de traitement systématique antérieur : la chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) ; et chez les patients de bon pronostic ayant une cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A et non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements : le sorafenib (NEVAXAR).
- ▶ TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, est un traitement de première ligne chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. Il n'a pas de place dans les autres situations faute de données cliniques.

Intérêt de santé publique

TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg, en association au bevacizumab, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg est :

- **important dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements ;**

- insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.

05 POPULATION CIBLE

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier les populations cibles déjà estimées par la Commission dans le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer bronchique à petites cellules et le carcinome hépatocellulaire (cf. avis de la Commission de la Transparence du 9 octobre 2019¹, du 21 octobre 2020², du 13 mai 2020³ et 3 février 2021⁴ relatifs à la spécialité TECENTRIQ 1200 mg).

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 08/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 17/11/2021
Présentation concernée	<u>TECENTRIQ 840 MG, solution à diluer pour perfusion</u> B/1, flacon de 14 ml (CIP : 34009 550 678 9 4)
Demandeur	ROCHE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2019 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 30/04/2021 : extension d'indication - 20/08/2021 : harmonisation du schéma posologique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC32

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire