

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

atezolizumab

TECENTRIQ 1 875 mg,

solution injectable

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024

→ Oncologie

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans les indications actuellement remboursables de TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg (atezolizumab) solution à diluer pour perfusion (I.V.) :

- TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un 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 ;
- 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 ≥ 50 % sur les TC ou ≥ 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) ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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.

Pas de progrès de la nouvelle présentation TECENTRIQ 1 875 mg (atezolizumab) solution injectable par rapport aux présentations en solution pour perfusion (IV) déjà disponibles.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	Cette spécialité est un complément de gamme de TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg (atezolizumab), solution à diluer pour perfusion (I.V.)
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : – « TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un 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 ; – 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 ≥ 50 % sur les TC ou ≥ 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) ; – 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 ; – 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 ; – 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 »
DCI (code ATC)	atezolizumab (code ATC : L01FF05)
Présentations concernées*	TECENTRIQ 1 875 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 15 ml (CIP : 34009 551 001 4 0)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/01/2024 Date des rectificatifs et teneur : 11/01/2024 Spécificités : Plan de gestion des risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier

	– ATU de cohorte (date de début ATU) : • 06/05/2019 – 20/03/2020 : <i>dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) ;</i> • 20/07/2020 : <i>dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique.</i>
Autres indications de l'AMM	TECENTRIQ (atezolizumab) est également indiqué en monothérapie ou en combinaison dans le carcinome urothélial, dans le cancer bronchique non à petites cellules avec réarrangement du gène ALK (ALK+) en deuxième ligne, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine combinaison avec réarrangement du gène ALK (ALK+) ou mutation EGFR en première ligne, en association au nab-paclitaxel et carboplatine en première ligne ou en traitement adjuvant, et le cancer du sein triple négatif. Ces indications ne sont pas remboursables.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 avril 2024.

2. Complément d'informations

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité TECENTRIQ 1 875 mg (atezolizumab), **solution pour injection** suite à une modification de l'autorisation de mise sur le marché de TECENTRIQ (atezolizumab) obtenue le 11/01/2024 pour la mise à disposition d'une nouvelle forme pharmaceutique (solution pour injection), un nouveau dosage (1875 mg) et une nouvelle voie d'administration (voie sous-cutanée, S.C.).

Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg, (atezolizumab), **solution à diluer pour perfusion (I.V.)**. Elle conserve les mêmes indications thérapeutiques que les formes I.V. actuellement remboursables.

Précédentes évaluations de la CT

Pour rappel, dans son avis du 30 mai 2018¹ relatif au cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par **TECENTRIQ 1200 mg (atezolizumab)** était :

- **important** en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée ;
- **insuffisant** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.

Dans ses avis du 9 octobre 2019² et du 21 octobre 2020³ 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 840 mg, 1200 mg (atezolizumab)** était :

- **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 ;

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 30 mai 2018 concernant la spécialité TECENTRIQ. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf

² 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

³ Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2020 concernant la spécialité TECENTRIQ.

- **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 2020⁴ 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 2021⁵ 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 :

- **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.
- **insuffisant** dans les autres situations.

Dans son avis du 13 octobre 2021⁶ relatif au CBNPC métastatique sans mutation de l'EGFR ni réarrangement du gène ALK, la Commission a considéré que le SMR était :

- **important** en monothérapie, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 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).

Données d'études cliniques

Le dossier actuel s'appuie sur une étude de pharmacocinétique IMscin001 résumée ci-après.

La non-infériorité de l'atezolizumab 1 875 mg par voie S.C. par rapport à atezolizumab 1 200 mg par voie I.V. a été démontrée dans l'étude IMscin001, une étude de phase Ib/III, randomisée, en ouvert sur la base des co-critères primaires pharmacocinétiques, la concentration résiduelle (C_{trough}) et l' AUC_{0-21} au cycle 1 :

- **Concentration résiduelle (C_{trough}) observée d'atezolizumab dans le sérum au cycle 1 (pré-dose Cycle 2) :** la limite inférieure de l' $IC_{90\%}$ du GMR était supérieure à la limite de non-infériorité définie a priori de **0,8** ($GMR = C_{trough,SC} / C_{trough,IV} = 1,05$; $IC_{90\%}$ [**0,88** - 1,24]) ;
- **AUC estimée à l'aide d'un modèle de la concentration d'atezolizumab en fonction du temps, de J0 à J21 (AUC_{0-21}) :** la limite inférieure de l' $IC_{90\%}$ du GMR a été supérieure à la limite de non-infériorité définie a priori de **0,8** ($GMR = AUC_{0-21,SC} / AUC_{0-21,IV} = 0,87$; $IC_{90\%}$ [**0,83** - 0,92]).

Les expositions systémiques au médicament après l'administration de doses multiples d'atezolizumab (C_{trough} , SS and AUC_{SS}) et C_{trough} , Cycle 1 étaient similaires entre l'administration par voie S.C. et l'administration par voie I.V.

L'étude IMscin001 n'a pas examiné la non-infériorité des critères d'efficacité. A titre informatif, lors de l'analyse post-hoc avec un suivi médian de 9,5 mois, atezolizumab par voie S.C. a suggéré sa similarité

⁴Avis 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

⁵ 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

⁶ Avis de la Commission de la Transparence du 13 octobre 2021 concernant la spécialité TECENTRIQ. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/tecentriq_pic_ei_avisdef_ct19346.pdf

à atezolizumab par voie I.V. sur des critères exploratoires avec un taux de réponse objective à 11% (IC_{95%} [7,39 – 15,63]) vs. 10,5% (IC_{95%} [5,70 – 17,26]), une médiane de survie sans progression à 2,8 mois (IC_{95%} [2,7 – 4,1]) vs. 2,9 mois (IC_{95%} [1,8 – 4,2]) et une médiane de survie globale à 10,7 mois (IC_{95%} [8,5 – 13,8]) vs. 10,1 (IC_{95%} [7,5 – 12,1]) mois respectivement, lors de la deuxième extraction de données du 16 janvier 2023.

Le profil de tolérance de la nouvelle présentation est marqué par un taux plus important de réactions au site de l'injection (4,5% vs. 0%). Aucun autre nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

L'incidence des anticorps anti-atezolizumab apparus sous traitement était comparable entre les deux groupes étudiés (19,5 % [43/221] et 13,9 % [15/108]), après une médiane de traitement de 2,8 mois. L'incidence des anticorps anti-rHuPH20 apparus sous traitement chez les patients traités par TECENTRIQ sous-cutané était de 5,4 % (12/224).

Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TECENTRIQ (atezolizumab) concernant toutes ses formes et toutes ses indications est la version 24.2, présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hépatite à médiation immunitaire Pneumopathie à médiation immunitaire Colite à médiation immunitaire Pancréatite à médiation immunitaire Endocrinopathies à médiation immunitaire : diabète, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite Neuropathies à médiation immunitaire : syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique/myasthénie et parésie faciale Myélite Méningo-encéphalite à médiation immunitaire Myocardite à médiation immunitaire Néphrite à médiation immunitaire Myosite à médiation immunitaire Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire Troubles péricardiques Lymphohistiocytose hémophagocytaire Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale Efficacité et tolérance diminuées en cas d'anticorps anti-médicament
Informations manquantes	Utilisation à long terme

4 nouveaux risques importants à médiation immunitaire à savoir les troubles péricardiques, la lymphohistiocytose hémophagocytaire, la parésie et la myélite ont été identifiés lors de la surveillance post-marketing et ajoutés.

Mode d'administration

Il est important de vérifier les étiquettes du produit pour s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

Tecentriq solution injectable n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée.

Avant l'administration, retirer Tecentriq solution injectable du réfrigérateur et laisser la solution atteindre la température ambiante. Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation de Tecentriq solution injectable avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Administrier 15 mL de Tecentriq solution injectable par voie sous-cutanée dans la cuisse pendant environ 7 minutes. L'utilisation d'un set de perfusion sous-cutanée (par exemple à ailettes/papillon) est recommandée. NE PAS administrer au patient le volume résiduel restant dans la tubulure.

Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite uniquement. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site et jamais à des endroits où la peau est rouge, ecchymosée, sensible ou dure. Pendant le traitement par Tecentriq solution injectable, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent, de préférence, être injectés sur des sites d'administration différents.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

L'introduction de ce complément de gamme n'est pas de nature à modifier la place de TECENTRIQ (atezolizumab) dans la stratégie thérapeutique dans l'ensemble de ses indications favorables au remboursement.

3.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ 1 875 mg (atezolizumab), solution pour injection sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de TECENTRIQ (atezolizumab) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 30 mai 2018¹, 9 octobre 2019², du 21 octobre 2020³, du 13 mai 2020⁴, 3 février 2021⁵ et 13 octobre 2021⁶ relatifs à la spécialité TECENTRIQ 1200 mg).

Depuis les avis cités ci-dessus, d'autres spécialités ont intégré la stratégie thérapeutique, ils sont :

- En 1^{ère} ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : LIBTAYO (cemiplimab) en date du 06/10/2021 (SMR Important, ASMR V), OPDIVO/ YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en date du 19/10/2022 (SMR Modéré, ASMR IV), IMFIMZI/ IMJUDO (durvalumab/tremelimumab) en date du 30/08/2023 (SMR Modéré, ASMR IV) ;
- En 2^{ème} ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 03/03/2021 (SMR Important, ASMR IV) ;
- En 1^{ère} ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) : IMFIMZI (durvalumab) en date 10/03/2021 (SMR Important, ASMR IV) ;
- En 1^{ère} ligne de traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) : IMFIMZI / IMJUDO (durvalumab/tremelimumab) en date du 24/05/2023 (SMR Important, ASMR IV) ;

3.3 Service Médical Rendu

3.3.1 Cancer bronchique non à petites cellules

En première ligne du CBNPC non-épidermoïde en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine 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 (cf. rubrique **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** de l'avis).
- ➔ Comme pour les spécialités TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg (atezolizumab) :
 - 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 1875 mg (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) 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 ne présentent 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.

En 1ère ligne du CBNPC en monothérapie

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) est un médicament à visée curative.
- ➔ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** de l'avis).
- ➔ TECENTRIQ (atezolizumab) est une alternative en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique sans mutation EGFR ni réarrangement ALK, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales ou $\geq 10\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Sa place par rapport au pembrolizumab ne peut être précisée en l'état actuel du dossier, compte tenu de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats des comparaisons indirectes

➔ **Intérêt de santé publique**

TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) en monothérapie est important en 1^{ère} ligne de traitement des patients atteints d'un CBNPC dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les 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).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en monothérapie dans le traitement de 1ère ligne des patients atteints d'un CBNPC dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les 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).

En 2ème ligne du CBNPC en monothérapie

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avancé à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM à l'exception des du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) pour lequel le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi faute de donnée clinique.

- Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** de l'avis).
- Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne ou plus, après échec d'une chimiothérapie antérieure. En l'état actuel du dossier et faute de donnée clinique disponible, l'atezolizumab n'a pas démontré de place dans la stratégie thérapeutique du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+), après échec de thérapies ciblées appropriées et d'une chimiothérapie.

→ Intérêt de santé publique

TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) en monothérapie est :

- important dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée ;
- insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription 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 CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription 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 CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.

3.3.2 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 1875 mg (atezolizumab) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité / effets indésirables est important comme pour les spécialités TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg (atezolizumab).
- Il existe des alternatives médicamenteuses en première ligne (cf. rubrique **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** de l'avis).
- 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 1875 mg (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) 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.

3.3.3 Carcinome hépatocellulaire

- Le carcinome hépatocellulaire est une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme.
- La spécialité TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) en association au bevacizumab, est un médicament à visée curative
- Comme pour les spécialités TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg (atezolizumab), 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 des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** de l'avis).
- 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 1875 mg (atezolizumab), en association au bevacizumab, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) 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.

3.4 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 aux présentations en solution pour perfusion (IV) déjà inscrites.

3.5 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 2019², du 21 octobre 2020³, du 13 mai 2020⁴, 3 février 2021⁵ et 13 octobre 2021⁶ relatifs aux spécialités TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg) en dehors de celle du cancer bronchique non à petites cellules en seconde ligne :

Depuis la dernière évaluation de la population cible de la commission de Transparence (cf. avis de la Commission de la Transparence du 30 mai 2018¹), la prise en charge des patients atteints de CBNPC en 1L a évolué avec la commercialisation de plusieurs immunothérapies, en association ou non à la chimiothérapie, limitant ainsi la population éligible à une immunothérapie en 2L.

La population cible de TECENTRIQ dans cette indication correspond aux patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique et ayant reçu une chimiothérapie antérieure. De plus, l'AMM précise notamment que les patients avec mutations activatrices de l'EGFR doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir TECENTRIQ.

Dans la mesure où la Commission de la Transparence considère que TECENTRIQ n'a pas démontré de place dans la prise en charge des patients ayant un CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+), il convient de ne pas inclure ces patients dans la population cible.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2023 à 52 777⁷. Selon l'étude KBP-ESCAP-2020, le CBNPC représente environ 87% des cancers bronchiques primitifs soit environ 45 916 nouveaux cas de CBNPC par an⁸.

Environ 58% des patients atteints de CBNPC sont diagnostiqués à un stade métastatique (stade IV), soit 26 631 patients⁹. Considérant que 40% des patients diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé vont progresser vers un stade avancé ou métastatique selon l'étude KBP-2020 (soit 7 714 patients par an)¹⁰, et qu'environ 8% (3 673 patients) et 3% (1 377 patients) des CBNPC sont diagnostiqués à des stades IIIB et IIIC respectivement⁹, le nombre de patients atteints de CBNPC éligibles à une 1L est estimé à 39 395 patients, dont 34 345 stades IV et 5050 stades IIIB-C.

Par la suite, l'estimation est obtenue en cumulant deux sous-populations :

- **Population sans altération moléculaire (4 532 patients)**

⁷ INCa. Panorama des cancers en France - édition 2023. (2023)

⁸ Debieuvre, D. et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000-2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg. Health Eur.* 22, 100492 (2022)

⁹ Rapport KBP 2020 – Juin 2022

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Avis de la CT de TECENTRIQ du 13 octobre 2021. (2021)

D'après l'étude KBP-ESCAP-2020^{9,11}, 84% des CBNPC métastatiques (28 850 patients), 92% des stades IIIB (3 379 patients) et 95% des stades IIIC (1 308 patients) ne présentent ni mutation EGFR ni altération ALK. Environ 76% des stades IV (21 926), et 83% des stades IIIB-C (2 805 et 1 086 respectivement) reçoivent une première ligne de traitement dont environ 51% des stades IV (11 182) et 26,5% des stades IIIB-C (743 et 288 respectivement) sont traités par de l'immunothérapie et ne sont donc plus éligibles à une seconde ligne par immunothérapie. Par la suite seulement 31% des stades IV (3 331) et 42% des stades IIIB-C (866 et 335 respectivement) n'ayant pas reçu d'immunothérapie en première ligne reçoivent une 2ème ligne de traitement.

- **Population avec altération moléculaire EGFR (1 319 patients)**

De la même manière et d'après l'étude KBP-ESCAP-2020^{9,11}, 15% des CBNPC métastatiques (5 152 patients) et 6% des stades IIIB-C (303 patients) présentent une mutation EGFR. Environ 76% des stades IV (3 916), et 83% des stades IIIB-C (251) reçoivent une première ligne de traitement. Par la suite seulement 31% des stades IV (1214) et 42% des stades IIIB-C (105) reçoivent une 2ème ligne de traitement.

La population cible de TECENTRIQ (dans cette indication, hors mutation ALK+) est estimée au maximum à environ 5 851 patients par an.

3.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.