

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

INDICATIONS AMM

RCP Tecentriq® (EPAR/EMA) [Rév. 22 du 25/07/2023](#)

INDICATIONS AMM

- **CBNPC localement avancé ou métastatique** après une **chimiothérapie antérieure**, traitement en monothérapie chez l'adulte. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir atezolizumab

AMM européenne

■ 21/09/2017 et 26/08/2019 (dosages 1200 mg et 840 mg)

Avis de la HAS

■ 30/05/2018 (dosage 1200 mg), 20/03/2020 dosage (840 mg)

Avis d'efficience

■ 13/03/2018 ; 09/10/2018

JO agrément aux collectivités

■ à l'exception des tumeurs ALK+ ; 20/02/2019 (dosage 1200 mg) ; 28/07/2020 (dosage 840 mg)

Inscription liste en sus

■ à l'exception des tumeurs ALK+ ; 20/02/2019 (dosage 1200 mg) ; 28/07/2020 (dosage 840 mg)

Avis du 30/05/2018 (dosage 1200 mg) :

Dans l'indication AMM à l'exception du CBNPC ALK+ : **SMR important, ASMR IV** par rapport au docetaxel compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'atezolizumab par rapport au docetaxel sur la survie globale (avec un gain absolu de 4,2 mois) dans la population primaire,
- des incertitudes sur la quantité d'effet dans le sous-groupe de patients présentant une mutation EGFR,
- du caractère ouvert de l'étude ce qui ne permet pas d'étudier les données de qualité de vie,

Dans le CBNPC avancé ALK+ : **SMR insuffisant.**

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Atezolizumab en monothérapie représente une **alternative au nivolumab et au pembrolizumab** (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq$ 1%), chez les patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde, en 2^{ème} ligne ou plus, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. En l'absence de donnée comparative, la place d'atezolizumab vis-à-vis de ces 2 médicaments n'est pas connue.

- Chez les patients EGFR+, la place de l'atezolizumab reste à étudier avec un niveau de preuve optimal.

- Chez les patients ayant un réarrangement ALK, l'atezolizumab **n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.**

Avis du 20/03/2020 (dosage 840 mg) : SMR important uniquement pour le traitement des tumeurs sans réarrangement du gène ALK, ASMR V par rapport au dosage 1200 mg (complément de gamme).

Pertinence scientifique :

► Etude de phase III OAK (GO28915) (Rittmeyer et al. 2017): randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant l'atezolizumab (n=425) vs docetaxel (n=425) chez des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde ou non épidermoïde, de stade IIIb ou IV, ECOG 0 ou 1, ayant reçu une ou deux lignes de chimiothérapie antérieures. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR (n=87) ou réarrangement du gène ALK (n=2) devaient également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir atezolizumab. Les patients ayant une maladie auto-immune et ceux ayant reçu des traitements antérieurs à base de docétaxel, d'agoniste CD137, d'anti-CTLA4, ou d'anti-PD1/PDL1 ont été exclus de l'étude.

La **survie globale a été significativement plus importante dans le bras atezolizumab comparativement au bras docetaxel dans la population en intention de traiter** (critère principal ; médiane de 13,8 mois vs 9,6 mois ; HR : 0,73 [IC_{95%} : 0,62-0,87]) **et dans la population de patients ayant une tumeur exprimant PD-L1 $\geq$ 1%** (co-critère principal ; médiane de 15,7 mois vs 10,3 mois ; HR : 0,74 [IC_{95%} : 0,58-0,93]).

Chez les patients ayant des tumeurs à faible expression de PD-L1, une amélioration de la survie globale a également été observée (n=463/ médiane de 12,6 mois vs 8,9 mois ; HR : 0,75 [IC_{95%} : 0,59-0,96]). Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale entre les patients ayant un CBNPC épidermoïde et non épidermoïde.

Moins d'EI de grades 3 ou 4 ont été observés dans le bras atezolizumab (90 ; 15%) que dans le bras docetaxel (247 ; 43%). Un décès lié au traitement par infection pulmonaire a été observé dans le bras docetaxel.

► Etude de phase II POPLAR (GO28753) (Fehrenbacher et al. 2016): randomisée évaluant l'efficacité de l'atezolizumab versus le docetaxel en termes de survie globale chez des patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine, quel que soit le statut d'expression de PD-L1.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 12,6 mois chez les patients traités par l'atezolizumab et de 9,7 mois dans le groupe docétaxel, (HR=0,73, IC_{95%} [0,53 - 0,99]).

- **CBNPC non-épidermoïde métastatique, en association au bevacizumab, au paclitaxel et au carboplatine, en 1^{ère} ligne** chez l'adulte. Chez les patients avec CBNPC présentant une mutation de l'EGFR ou ALK-positif, Tecentriq® en association est indiqué uniquement après échec des thérapies ciblées appropriées

AMM européenne

Avis HAS/CT

JO agrément aux collectivités

Inscription liste en sus

■ 05/03/2019 (dosage 1200 mg), 20/08/2021 (840 mg)

■ 09/10/2019 (1200 mg) ; 21/10/2020 (1200 mg) ; 17/11/2021 (840 mg)

■ 22/06/2022 (840mg) uniquement EGFR – ou ALK -

■ Non

- Patients **EGFR+ ou ALK+** : **SMR insuffisant** (cf. avis du 09/10/19).
- Patients **EGFR ou ALK négatifs** (cf. réévaluation du 21/10/20) : **SMR modéré, ASMR IV** par rapport à l'association bévacizumab, paclitaxel et carboplatine compte-tenu :
 - de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (comparateur pertinent mais non optimal) sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (co-critère de jugement principal) avec un gain absolu modeste de + 1,5 mois,
 - des nouvelles données de survie globale (co-critère de jugement principal, gain de +4,8 mois en médiane en faveur de l'ajout de l'atezolizumab ; HR=0,80 ; IC_{95%} [0,67 ; 0,95]) après un recul supplémentaire d'environ 20 mois (soit au total 40 mois de suivi médian), qui montrent un maintien du gain déjà démontré ;
 et malgré :
 - les limites méthodologiques de l'étude IMpower150 impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude alors qu'une randomisation en double-aveugle était envisageable, les analyses principales réalisées dans une sous-population non stratifiée,
 - la toxicité importante mise en évidence avec la quadruple association : davantage d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (65% versus 60%), d'EI ayant entraîné l'arrêt d'un traitement de l'étude (41% versus 26%) et d'EI ayant conduit au décès (6,6% versus 5,6%),
 - l'absence de donnée robuste de qualité de vie.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Patients EGFR et ALK négatifs : traitement de 1^{ère} ligne.

- En l'absence d'analyse à caractère démonstratif selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, l'efficacité d'atezolizumab en association au bévacizumab et à la chimiothérapie selon le statut PD-L1 n'est pas connue.

- La commission rappelle que la place d'atezolizumab en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PD-L1 ≥ 50 % ou en

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue, faute de données comparatives. Le choix du traitement entre immunothérapie seule et immunochimiothérapie doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et de tolérance (bénéfice/risque) de chacune des modalités.

- La Commission met en garde sur le risque de complications vasculaires lié à l'utilisation du bevacizumab chez certains patients et rappelle qu'un traitement par bevacizumab ne peut être envisagé qu'en l'absence de contre-indications.

Patients EGFR ou ALK + : atezolizumab en association au bévacizumab et à la chimiothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, faute de donnée clinique disponible.

Pertinence scientifique :

► Phase III (IMpower 150, (Socinski et al. 2018)), randomisée, multicentrique, en ouvert, en trois groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au carboplatine + paclitaxel ± bevacizumab par rapport à l'association carboplatine + paclitaxel+ bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie (1^{ère} ligne au stade métastatique). Seuls les résultats de la comparaison du groupe B : atezolizumab + carboplatine + paclitaxel +bevacizumab en induction puis atezolizumab+ bevacizumab en entretien (schéma d'association validé par l'AMM, n=400) versus le groupe C : carboplatine+ paclitaxel + bevacizumab en induction puis bevacizumab en entretien (n=400) ont été retenus pour l'évaluation par la HAS.

Une majorité de patients (86%) n'avait pas de mutations activatrices de l'EGFR ni de réarrangement ALK. La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 8,3 mois dans le groupe B *versus* 6,8 mois dans le groupe C (HR_{stratifié} = 0,62, IC_{99,4%} [0,46 ; 0,75]), dans la population de patients sans anomalies moléculaires.

La médiane de survie sans progression a été de 11,3 mois dans le groupe B *versus* 6,8 mois dans le groupe C (HR_{stratifié}=0,51, IC_{99,4%} [0,34 ; 0,74]), dans la population de patients sans anomalies moléculaires et avec une signature génomique Teff (lymphocytes T effecteurs) dite élevée.

La médiane de survie globale a été de 19,2 mois dans le groupe B *versus* 14,7 mois dans le groupe C (HR=0,78; IC_{98,2%} = [0,61 ; 0,99]).

► Revue Cochrane (Ferrara et al. 2020) comparant les traitements par **immunothérapie** (seuls ou en association) versus les traitements par **chimiothérapie** chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant :

- Traitement immunothérapie seule : amélioration de la survie globale (niveau de preuve (NP) modéré) et de la survie sans progression (NP faible) et effets indésirables moindres par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (NP faible) chez les patients PD-L1 ≥50%

- Traitement immunothérapie combinée : survie globale plus élevée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients PD-L1 ≥50% (NP modéré) – Pas de différence en termes d'effets indésirables entre les 2 groupes (NP faible).

- **CBNPC non-épidermoïde métastatique** EGFR et ALK négatifs en association au **nab-paclitaxel et au carboplatine**, en 1^{ère} ligne chez l'adulte

AMM européenne

Avis HAS/CT

JO agrément aux collectivités

Inscription lise en sus

■ 03/09/2019 (dosage 1200 mg)

■ 06/11/2019 : Pas de demande d'inscription par le laboratoire → pas d'agrément aux collectivités dans cette indication.

■ Non

■ Non

Pertinence scientifique :

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

► Etude de phase III (IMpower130 ou GO29537), randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance d'atézolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine (groupe A) *versus* nab-paclitaxel+carboplatine (groupe B) chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Les patients avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK devaient avoir été traités au préalable avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase. L'analyse principale a été réalisée chez tous les patients, en excluant ceux avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (groupe A : 451 patients, groupe B : 228 patients).

La médiane de survie globale (co-critère principal) a été de 18,6 mois dans le groupe A *versus* 13,9 mois dans le groupe B (HR=0,79; IC_{95%} = [0,64 ; 0,98]).

La médiane de survie sans progression (co-critère principal) a été de 7,0 mois dans le groupe A *versus* 5,5 mois dans le groupe B (HR=0,64; IC_{95%} = [0,54 ; 0,77]).

► Revue Cochrane (Ferrara et al. 2020) comparant les traitements par **immunothérapie** (seuls ou en association) *versus* les traitements par **chimiothérapie** chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant:

- Traitement immunothérapie seule : amélioration de la survie globale (niveau de preuve (NP) modéré) et de la survie sans progression (NP faible) et effets indésirables moindres par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (NP faible) chez les patients PD-L1 ≥50%

- Traitement immunothérapie combinée : survie globale plus élevée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients PD-L1 ≥50% (NP modéré) – Pas de différence en termes d'effets indésirables entre les 2 groupes (NP faible).

- **CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne en monothérapie** chez les patients **EGFR- et ALK-** et ayant une tumeur avec un niveau d'expression PD-L1 ≥50% des cellules tumorale ou ≥10% cellules immunitaires infiltrant la tumeur

AMM européenne ■ 30/04/2021 (dosage 840 mg et 1200 mg)

Avis HAS/CT ■ 13/10/2021

JO agrément aux collectivités ■ 22/06/2022 (840mg et 1200mg)

Inscription lise en sus ■ 22/06/2022 (840mg et 1200mg)

SMR important, ASMR IV par rapport à la chimiothérapie compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de Tecentriq en monothérapie par rapport à la chimiothérapie, en termes de survie globale (augmentation moyenne de 0,7 et 5,2 mois respectivement sur les 12 et 33,3 premiers mois de suivi (méthode RMST), dans une étude de phase III randomisée en ouvert) et,

- du profil de tolérance marqué par une fréquence moins importante d'EI de grades 3-4, une fréquence similaire d'EI graves et une fréquence plus importante d'EI d'intérêt particulier (identifiés dans le PGR) ;

et malgré :

- l'analyse de suivi suggérant un bénéfice moindre que celui mis en évidence lors de l'analyse principale ;

- le surcroît de décès dans le groupe atezolizumab, par rapport à la chimiothérapie, au cours des 2-3 premiers mois de suivi ;

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de la qualité de vie.

Tecentriq est une alternative en tant que traitement de 1^{ère} ligne dans cette indication. Les données de comparaisons directes fournies ne permettent pas de positionner Tecentriq par rapport aux standards de traitement actuels. En effet, aucune différence significative, en termes de survie globale, n'a été mise en évidence entre Tecentriq, et les autres stratégies thérapeutiques de 1^{ère} ligne (dont le pembrolizumab en monothérapie, l'association pembrolizumab + chimiothérapie, et la chimiothérapie seule) via ces comparaisons indirectes. La Commission rappelle que cette absence de différence ne constitue pas une démonstration d'équivalence.

Pertinence scientifique :

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

► **IMpower 110 (étude de phase III randomisé, ouvert, multicentrique)** : Les patients présentaient une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ sur les cellules tumorales ou les cellules inflammatoires infiltrant la tumeur. 572 patients ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir atezolizumab 1200 mg monothérapie ou une chimiothérapie selon les schémas suivants :

- non épidermoïde : cisplatine (75 mg/m²) + pémétréxed (500 mg/m²) OU carboplatine (6 AUC) + pémétréxed (500 mg/m²) pendant 4 à 6 cycle de 21 jours puis entretien jusqu'à progression par pémétréxed (500 mg/m²) toutes les 3 semaines

- épidermoïde : cisplatine (75 mg/m²) + gemcitabine (1250 mg/m²) OU carboplatine (6 AUC) + gemcitabine (1000 mg/m²) pendant 4 à 6 cycles de 21 jours puis entretien par les meilleurs soins de soutien

Administration d'une dose fixe à 1200 mg par perfusion IV toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, la prise de traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou des traitement immunosuppresseurs systémiques dans les 2 semaines précédant la randomisation, la présence de métastases cérébrales actives ou non traitées. 69% présentaient un CBNPC de type non-épidermoïde et 31% présentaient un CBNPC de type épidermoïde.

La survie globale médian était de 20,2 mois vs 14,7 mois dans le groupe contrôle (après un suivi médian de 31,3 mois) (HR : 0,76 ; IC 95% : 0,54 ; 1,09). Il y a plus de décès dans le groupe atezolizumab dans les 2,5 premiers mois chez les patients sans qu'aucun facteur spécifique associé aux décès prématuré n'ait pu être identifié.

La médiane de survie sans progression était de 8,2 mois contre 5 mois dans le groupe contrôle. L'amélioration observée de l'OS dans le bras atezolizumab en comparaison avec le bras chimiothérapie a été montrée de manière homogène dans tous les sous-groupes de patients présentant une expression élevée de PD-L1, incluant à la fois les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (hazard ratio [HR] de 0,62, IC à 95 % : [0,40 ; 0,96] ; OS médiane de 20,2 mois vs 10,5 mois) et les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde (HR de 0,56, IC à 95 % : [0,23 ; 1,37] ; OS médiane non atteinte vs 15,3 mois). Les données obtenues pour les patients ≥ 75 ans et les patients n'ayant jamais été fumeurs sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces sous-groupes.

- **CBNPC avec un risque élevé de récurrence, EGFR- et ALK-, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ des cellules tumorales, traitement adjuvant en monothérapie** chez l'adulte après résection complète et chimiothérapie à base de platine

AMM européenne

■ 07/06/2022

Avis HAS/CT

■ 14/12/2022

A noter : **Refus AAP** par le collège de la HAS dans cette indication le 24/11/22. Raisons : médicament non présumé innovant, traitement pouvant être différé compte tenu du caractère non innovant du médicament.

JO agrément aux collectivités

■ Non

Inscription liste en sus

■ Non

SMR insuffisant prenant en compte :

– les limites méthodologiques majeures associées aux analyses d'efficacité réalisées dans la population finalement retenue pour l'AMM (notamment analyses en sous-groupes, post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans interaction recherchée, utilisant un critère de stratification différent de ceux utilisés dans la randomisation), ne permettant d'en tirer aucune conclusion formelle ;

– le contexte de situation adjuvante, dans laquelle une proportion estimée entre 37% et 63% des patients ne va pas rechuter (quasi équivalent de guérison), sans prise en charge additionnelle ;

– le surcroît de toxicité associé à l'utilisation d'atezolizumab, par rapport à la surveillance, dans le contexte de situation adjuvante évoqué ci-dessus.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

Pertinence scientifique :

► Etude GO29527/IMPower010 de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert.

- **CBPC** de stade étendu en **1^{ère} ligne** chez les patients adultes en **association au carboplatine et à l'étoposide**

*Pour mémoire : indication ayant fait l'objet d'une AAP post-AMM, **uniquement** pour les patients ayant un ECOG de 0 ou 1*

AMM européenne

Avis HAS/CT

JO agrément aux collectivités

Inscription lise en sus

■ 03/09/2019 (dosage 1200 mg) ; 20/08/2021 (840 mg)

■ 13/05/2020 (1200 mg) ; 17/11/2021 (840 mg)

■ 22/06/2022 (840 mg et 1200 mg)

■ 22/06/2022 (840mg et 1200 mg)

SMR important, ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'atezolizumab + carboplatine/étoposide par rapport à la chimiothérapie seule, dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG, critères de jugement principaux),
- la quantité d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie (gains de 0,9 mois en SSP ; HR=0,77 ; IC_{95%} [0,62 ; 0,96] et de 2 mois en SG ; HR=0,70 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,91]), et malgré :
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- le profil de tolérance de l'association atezolizumab + carboplatine/étoposide marqué par une fréquence comparable d'EI de grade ≥3 et d'EIG mais une fréquence plus élevée d'EI d'origine immunologique (32,3 % vs 18,4 %) et d'arrêts de traitement pour EI (11,1 % vs 3,1 %),
- l'incertitude concernant l'effet de l'atezolizumab compte tenu de la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement d'induction en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par atezolizumab seul,
- et l'impossibilité d'identifier les patients « bons répondeurs » qui semblent bénéficier du traitement à long terme.

Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission souligne :

- qu'une sous population de patients « bons répondeurs » semble bénéficier du traitement à long terme sans qu'il ne soit possible de les identifier,
- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG > 1,
- et que les données sont limitées chez les patients ayant des métastases cérébrales.

Pertinence scientifique :

► Phase I/III (IMpower133 (Horn et al. 2018)), randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité de l'atezolizumab+carboplatine+étoposide (bras A, n=201) versus placebo+carboplatine+étoposide (bras B, n=202) chez des patients atteints d'un CBPC de stade étendu, naïfs de chimiothérapie.

Une amélioration significative de la survie globale (co-critère principal) a été observée dans le bras A comparé au bras B (médianes de 12,3 mois versus 10,3 mois ; HR=0,70, IC_{95%} [0,54 ; 0,91]).

Les médianes de survie sans progression (co-critère principal) ont été de 5,2 mois dans le bras A versus 4,3 mois dans le bras B (HR=0,77 IC_{95%} [0,62 ; 0,96]).

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

- **Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique**, traitement en monothérapie chez les adultes 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%**

AMM européenne

■ 21/09/2017 et 26/08/2019 (dosages 1200 mg et 840 mg) ; **Restriction d'AMM** en juin 2018 dans le « **carcinome urothélial** localement avancé ou métastatique chez l'adulte inéligible au cisplatine » suite à la mise en évidence d'une **réduction de la survie** au cours d'un essai clinique (**IMvigor130**) chez les patients ayant une faible expression de PD-L1 → AMM uniquement chez les patients ayant une expression PD-L1 $\geq$ 5% (voir info EMA du 01/06/2018 et ANSM/lettre aux professionnels de santé 07/2018).

Avis HAS/CT

■ 30/05/2018 (1200 mg), 20/02/2019 (1200mg), 20/03/2020 (840 mg)

JO agrément aux collectivités

■ Non

Inscription lise en sus

■ Non

Avis du 30/05/2018 et du 20/02/2019 (dosage 1200 mg): retrait de la demande d'inscription au remboursement par le laboratoire.

Avis du 20/03/2020 (dosage 840 mg) : **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Place dans la stratégie thérapeutique : En l'état actuel du dossier et compte tenu :

- des résultats non significatifs sur la survie globale versus la chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie dans une étude de phase III,
- de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, alors que cette comparaison était possible, en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq$ 5 %,

La Commission considère que l'atezolizumab n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

Pertinence scientifique :

► Etude de phase III IMvigor211 (GO29294) (Powles et al. 2018): essai randomisé, multicentrique, en ouvert, chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique préalablement traité par chimiothérapie.

► Etude de phase II IMvigor210 (GO29293) : essai 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.

► Etude de phase III IMvigor130 (WO30070 ; cf. communication ASCO) : multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, 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.

► **Recommandations ESMO** pour le diagnostic, le traitement et le suivi d'un cancer de la vessie (11/2021)

- **Cancer du sein triple négatif** localement avancé non résécable ou métastatique, en **association au nab-paclitaxel**, chez les patients adultes dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq$ 1% et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique

A noter :

- l'ATUc Atezolizumab 840 mg dans le traitement « en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résécable, dont

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique » a pris fin le 06/08/2021 (cf. JO du 11/08/2021).

Modalités des poursuites de traitements initiés au cours de l'ATU précisées dans la note d'information ministérielle du 11/08/21 :

A compter du 12 août 2021 la continuité des traitements initiés au cours de l'ATU est assurée par le laboratoire Roche et la prise en charge par l'Assurance Maladie est assurée selon les conditions suivantes :

- Pour les patientes traitées en association au paclitaxel, pendant une durée d'un an à compter de l'arrêt de la prise en charge de l'ATU, c'est-à-dire jusqu'au 11 août 2022 ;
- Pour les patientes traitées en association au nab-paclitaxel, pendant une durée de 45 jours à compter de l'arrêt de la prise en charge de l'ATU, c'est-à-dire jusqu'au 25 septembre 2021.

La fourniture et l'utilisation d'Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion par les établissements de santé dans l'indication de l'ATU au-delà des 25 septembre 2021 et 11 août 2021 est permis à titre dérogatoire en l'absence d'agrément aux collectivités (modalités de prise en charge et codage : cf Tableau des indications des spécialités prises en charge au titre du dispositif de l'accès précoce)

L'EMA a rappelé le 01/10/2020 (et reconfirmé le 21/05/2021) **que l'atezolizumab ne doit être utilisé qu'en association au nab-paclitaxel (et non au paclitaxel)** compte-tenu des résultats de l'essai IMpassion131. A noter par ailleurs qu'un **SMR insuffisant** a été attribué par la HAS à l'indication **en association au nab-paclitaxel**.

AMM européenne

■ 26/08/2019 (dosage 840 mg)

Avis HAS/CT

■ 20/03/2020

Avis d'efficience

■ 10/03/2020

JO agrément aux collectivités

■ Non

Inscription lise en sus

■ Non

SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, compte tenu :

- de la comparaison au nab-paclitaxel alors que ce taxane n'a pas d'AMM en 1^{ère} ligne du cancer du sein avancé et qu'il n'est pas considéré comme étant un comparateur cliniquement pertinent au regard de la prise en charge actuelle en France à cette ligne de traitement,
- des seules données disponibles issues de l'étude IMpassion 130 dans laquelle un gain modeste sur la médiane de survie sans progression a été démontré (+2,5 mois par rapport au nab-paclitaxel seul dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$ retenue par l'AMM) et sans impact démontré à ce jour sur la survie globale (en ITT et dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$).

Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu de l'impossibilité de déterminer le bénéfice clinique de l'association atezolizumab+nab-paclitaxel au regard de la prise en charge actuelle en France faute de disposer d'une comparaison pertinente, la place de cette association dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie → la Commission considère que l'association atezolizumab + nab-paclitaxel n'a pas de place dans cette indication.

Pertinence scientifique :

► Communiqué du laboratoire du 06/08/2020 concernant l'essai IMpassion131 : essai randomisé de phase III en double aveugle versus placebo évaluant atezolizumab+paclitaxel versus placebo+paclitaxel chez 651 patients. Aucune différence significative n'a été observée sur la survie sans progression (critère principal). Une **tendance négative** a été observée en termes de survie globale (critère secondaire).

► Etude de phase III, (IMpassion130 ou WO29522), randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée évaluant l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab+nab-paclitaxel (bras A) versus placebo+nab-paclitaxel (bras B) chez 902 patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique non préalablement traités en situation métastatique. Globalement, 41 % des patients inclus présentaient une expression de PD-L1 $\geq 1\%$. Chez ces derniers :

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

- Les médianes de survie sans progression (co-critère principal) ont été de 7,5 mois dans le bras A (n=185) *versus* 5,0 mois dans le bras B (n=184, HR=0,62 IC_{95%} [0,49 ; 0,78]).

- Les médianes de survie globale (co-critère principal) ont été de 25,0 mois dans le bras A *versus* 18,0 mois dans le bras B (HR=0,71 IC_{95%} [0,54 ; 0,93]).

- **Carcinome hépatocellulaire (CHC)** localement avancé ou métastatique, non résécable, en **association au bevacizumab**, chez les adultes n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur

AMM européenne

Avis HAS/CT

■ 27/10/2020 (dosage 1200 mg), 20/08/2021 (840 mg)

■ 03/02/2021 (1200 mg) ; 17/11/2021 (840 mg) : Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

JO agrément aux collectivités

Inscription lise en sus

■ 30/09/2021 (1200mg)

22/06/2022 (840mg)

■ 30/09/2021 (1200mg)

22/06/2022 (840mg)

Uniquement chez les patients avec une **fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), un score ECOG de 0 ou 1, et non éligibles** aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements

- **SMR important/ ASMR III** par rapport au sorafénib 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, et ce compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'atezolizumab + bevacizumab par rapport au sorafenib en termes de survie globale (HR=0,58 [IC_{95%} : 0,42-0,79] après un suivi médian de 8,6 mois et une estimation ponctuelle du gain absolu non estimable (médiane non atteinte dans le groupe atezolizumab + bevacizumab)), dans une étude de phase III randomisée en ouvert,

- du profil de tolérance similaire à celui du sorafénib (bien que chaque molécule présente ses propres spécificités),

et malgré :

- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude pivot aux patients français (patients originaires d'Asie en majorité, dont la répartition des étiologies du CHC ne correspond pas à l'épidémiologie française),

- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie.

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

- Place dans la stratégie thérapeutique :

- Atezolizumab en association au bevacizumab, est un traitement de **1^{ère} ligne** chez les patients atteints de 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. **En dehors de ces situations, cette association n'a pas de place faute de données cliniques.**

- Le profil de tolérance de l'atezolizumab est marqué par une survenue moindre du syndrome main-pied, des diarrhées, de l'alopécie, de la diminution de l'appétit, de la fièvre et des rashes (connus pour être associés au sorafenib), et par une survenue plus importante des réactions lors de la perfusion, et aux hypo et hyperthyroïdies d'origine immunologique.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

- Des **incertitudes sur le niveau d'efficacité selon les différentes étiologies persistant**, en particulier en cas d'étiologie non virale, incitant à mettre en place un suivi des patients traités par atezolizumab.
- La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une **vigilance particulière vis-à-vis du risque d'hémorragie digestive** (patients cirrhotiques et association à un anti-angiogénique : bevacizumab).
- Elle tient également à rappeler aux prescripteurs que **l'ensemble des patients atteints par une hépatite B active doivent bénéficier d'un traitement concomitant anti-VHB** durant toute la durée du traitement.

Pertinence scientifique :

- Etude de phase III randomisée IMbrave150 (YO40245, (Finn et al. 2020)).
- Etude de phase Ib GO30140 (Lee et al. 2020).

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, POUR LESQUELLES UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISEE A UN TEMPS T

- **Cancer du sein triple négatif précoce ou localement avancé** chez l'adulte, traitement **néoadjuvant** en association **nab-paclitaxel** et à une chimiothérapie à base d'**anthracyclines**

Retrait de demande d'AMM par le laboratoire ■ 23/06/2021

EMA – 23/07/2021 : Ce retrait d'AMM fait suite aux résultats de l'étude IMpassion031 n'ayant pas permis de conclure à un rapport bénéfice/risque positif de cette association. (cf. courrier du laboratoire)

- **Carcinome urothélial métastatique en 1^{ère} ligne en association** à une chimiothérapie à base de sels de platine

Retrait de demande d'AMM par le laboratoire ■ 08/01/2021

EMA – 29/01/2021 : Ce retrait d'AMM fait suite aux résultats de l'étude IMvigor130 n'ayant pas permis de conclure à un rapport bénéfice/risque favorable. L'étude sera poursuivie et les données analysées en per protocole pour la prochaine analyse de survie globale.

- **Carcinome à cellules rénales** non résécable localement avancé ou métastatique avec un niveau d'expression PD-L1 $\geq 1\%$, traitement de 1^{ère} ligne en association au bevacizumab

Retrait de demande d'AMM par le laboratoire ■ 22/10/2018

EMA – 16/11/2018 : Ce retrait d'AMM fait suite aux résultats de l'étude IMmotion151 jugés insuffisants. L'étude sera poursuivie et les données analysées en per protocole pour la prochaine analyse de survie globale.

Références bibliographiques :

- Fehrenbacher, Louis, Alexander Spira, Marcus Ballinger, Marcin Kowanetz, Johan Vansteenkiste, Julien Mazieres, Keunchil Park, et al. 2016. « Atezolizumab versus Docetaxel for Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (POPLAR): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Controlled Trial ». *Lancet (London, England)* 387 (10030): 1837-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0).
- Ferrara, Roberto, Martina Imbimbo, Reem Malouf, Sophie Paget-Bailly, François Calais, Corynne Marchal, et Virginie Westeel. 2020. « Single or Combined Immune Checkpoint Inhibitors Compared to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with or without Bevacizumab for People with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 12: CD013257. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013257.pub2>.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATEZOLIZUMAB

Nom commercial :

TECENTRIQ®

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : 02/2019

Révision : 08/2023

- Finn, Richard S., Shukui Qin, Masafumi Ikeda, Peter R. Galle, Michel Ducreux, Tae-You Kim, Masatoshi Kudo, et al. 2020. « Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 382 (20): 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- Horn, Leora, Aaron S. Mansfield, Aleksandra Szczesna, Libor Havel, Maciej Krzakowski, Maximilian J. Hochmair, Florian Huemer, et al. 2018. « First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 379 (23): 2220-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>.
- Lee, Michael S., Baek-Yeol Ryoo, Chih-Hung Hsu, Kazushi Numata, Stacey Stein, Wendy Verret, Stephen P. Hack, et al. 2020. « Atezolizumab with or without Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (GO30140): An Open-Label, Multicentre, Phase 1b Study ». *The Lancet. Oncology* 21 (6): 808-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
- Powles, Thomas, Ignacio Durán, Michiel S. van der Heijden, Yohann Loriot, Nicholas J. Vogelzang, Ugo De Giorgi, Stéphane Oudard, et al. 2018. « Atezolizumab versus Chemotherapy in Patients with Platinum-Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor211): A Multicentre, Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial ». *Lancet (London, England)* 391 (10122): 748-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- Rittmeyer, Achim, Fabrice Barlesi, Daniel Waterkamp, Keunchil Park, Fortunato Ciardiello, Joachim von Pawel, Shirish M. Gadgeel, et al. 2017. « Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (OAK): A Phase 3, Open-Label, Multicentre Randomised Controlled Trial ». *Lancet (London, England)* 389 (10066): 255-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- Socinski, Mark A., Robert M. Jotte, Federico Cappuzzo, Francisco Orlandi, Daniil Stroyakovskiy, Naoyuki Nogami, Delvys Rodríguez-Abreu, et al. 2018. « Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC ». *The New England Journal of Medicine* 378 (24): 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.