



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 13 OCTOBRE 2021

#### *atezolizumab*

**TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement, 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  $\geq 50$  % 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).

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge actuelle du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations de l'EGFR, ou réarrangements des gènes ALK ou ROS-1), chez les patients 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), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab (immunothérapie anti-PD1) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention :

- en monothérapie, chez les patients et,
- en association à la chimiothérapie :
  - o de type pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
  - o de type carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, en l'absence de contre-indication, le bévacicumab peut être associé à la bithérapie de chimiothérapies ; et l'atezolizumab peut être associé au bévacicumab + paclitaxel + carboplatine.

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine constitue une alternative en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

#### **Place du médicament**

**TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie 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 de l'EGFR ni réarrangement du gène 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.**

**Les données de comparaisons indirectes fournies ne permettent pas de positionner TECENTRIQ (atezolizumab) 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 (atezolizumab), et les autres stratégies thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> 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.**

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication
<b>Indication concernée</b>	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 $\geq$ 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).
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de TECENTRIQ (atezolizumab) 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,</li> <li>- du profil de tolérance marqué par une fréquence moins importante d'événements indésirables de grades 3-4, une fréquence similaire d'événements indésirables graves et une fréquence plus importante d'événements indésirables d'intérêt particulier (identifiés dans le PGR) ;</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'analyse de suivi suggérant un bénéfice moindre que celui mis en évidence lors de l'analyse principale ;</li> <li>- le surcroît de décès dans le groupe atezolizumab, par rapport à la chimiothérapie, au cours des 2-3 premiers mois de suivi ;</li> <li>- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de la qualité de vie ;</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie apporte <b>une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie</b> dans le 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 <math>\geq</math> 50 % sur les cellules tumorales ou <math>\geq</math> 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur.</p>
<b>ISP</b>	<b>TECENTRIQ (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie 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 de l'EGFR ni réarrangement du gène ALK, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 <math>\geq</math> 50 % sur les cellules tumorales ou <math>\geq</math> 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur.</p> <p>Les données de comparaisons indirectes fournies ne permettent pas de positionner TECENTRIQ (atezolizumab) 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 (atezolizumab), et les autres stratégies thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> 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.</p>
<b>Population cible</b>	<b>La population cible est estimée à environ 6 100 patients par an.</b>

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab), 1200 mg et 840 mg, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 30/04/2021 : « **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  $\geq$  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)** ».

TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg a obtenu une AMM en monothérapie le 21/09/2017, en 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC<sup>1</sup>. Une extension d'indication en 1<sup>ère</sup> ligne, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, a été obtenue le 05/03/2019<sup>2</sup> (avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint : uniquement chez les patients sans mutation EGFR ni translocation ALK, SMR modéré et ASMR IV)<sup>3</sup>. Une extension d'indication en 1<sup>ère</sup> ligne, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, a été obtenue le 03/09/2019. Le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement dans cette dernière indication<sup>4</sup>. D'autres extensions d'indication ont également été obtenues hors CBNPC<sup>5</sup>.

TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg a obtenu une AMM en monothérapie le 26/08/2019, en 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC (complément de gamme de TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg)<sup>6</sup>. D'autres extensions d'indication ont également été obtenues hors CBNPC<sup>5</sup>.

## 02 INDICATIONS

« Cancer bronchique non à petites cellules

**TECENTRIQ en monothérapie est indiqué 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  $\geq$  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). (note : 840 mg et 1200 mg)**

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). (note : 1200 mg uniquement)

<sup>1</sup> TECENTRIQ – Avis du 31/05/2018. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457\\_TECENTRIQ\\_CBNPC\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16457.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf) (consulté le 30/08/2021)

<sup>2</sup> TECENTRIQ – Avis du 09/10/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17655\\_TECENTRIQ\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT17655.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17655_TECENTRIQ_PIC_EI_Avis3_CT17655.pdf) (consulté le 30/08/2021)

<sup>3</sup> TECENTRIQ – Avis du 21/10/2020. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460\\_TECENTRIQ\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18460.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460_TECENTRIQ_PIC_REEV_AvisDef_CT18460.pdf) (consulté le 30/08/2021)

<sup>4</sup> TECENTRIQ – Avis du 06/10/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18158\\_TECENTRIQ\\_PIS\\_EI\\_NON\\_DEMANDEE\\_Avis1\\_CT18158.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18158_TECENTRIQ_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis1_CT18158.pdf) (consulté le 30/08/2021)

<sup>5</sup> TECENTRIQ – HAS. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab) (consulté le 30/08/2021)

<sup>6</sup> TECENTRIQ – Avis du 20/03/2020. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206\\_TECENTRIQ\\_840\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18206&18149.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_AvisDef_CT18206&18149.pdf) (consulté le 30/08/2021)

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). (*note : 1200 mg uniquement*)

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). (*note : 840 mg et 1200 mg*)

#### Carcinome urothélial (*note : 840 mg et 1200 mg*)

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).

#### Cancer bronchique à petites cellules (*note : 1200 mg uniquement*)

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).

#### Carcinome hépatocellulaire (*note : 1200 mg uniquement*)

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).

#### Cancer du sein triple négatif (*note : 840 mg uniquement*)

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.»

## 03 POSOLOGIE

---

### TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg

« La dose recommandée de TECENTRIQ est de :

- 840 mg administrée par voie intraveineuse toutes les deux semaines, ou
- 1680 mg administrée par voie intraveineuse toutes les quatre semaines. »

### TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg

« La dose recommandée de TECENTRIQ est de 1 200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer du poumon est le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3<sup>ème</sup> chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez les hommes et de 65 ans chez les femmes avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au

1<sup>er</sup> rang des décès par cancer chez l'homme et au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme<sup>7</sup>.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- les carcinomes épidermoïdes (15% à 25% des cas)
- les carcinomes non épidermoïdes (75% à 85% des cas) : adénocarcinomes, et carcinomes à grandes cellules notamment

Une prise en charge systémique est nécessaire au stade métastatique, et orientée notamment selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur et le statut ECOG du patient.

En l'absence d'anomalie moléculaire (mutation EGFR ou réarrangements ALK ou ROS-1), le pembrolizumab est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention :

- en monothérapie, chez les patients présentant une expression PD-L1  $\geq$  50%<sup>8</sup>,
- en association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :
  - o en association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde<sup>9</sup>,
  - o en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde<sup>10</sup>,

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, le bévacizumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication<sup>11</sup>; et TECENTRIQ (atezolizumab) peut être associé au bévacizumab + paclitaxel + carboplatine<sup>12</sup>.

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine constitue une alternative en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne<sup>13</sup>.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dont l'immunothérapie. Malgré l'immunothérapie, le pronostic du CBNPC métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 15% et 50%, chez les patients éligibles<sup>13</sup>. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

<sup>7</sup> INCa – Le cancer du poumon. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> (consulté le 31/08/2021)

<sup>8</sup> KEYTRUDA – Avis du 17/05/2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_1ere\\_ligne\\_Avis2\\_CT15941.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf) (consulté le 31/08/2021)

<sup>9</sup> KEYTRUDA – Avis du 20/02/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_avec\\_pemetrexed\\_Avis3\\_CT17280.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf) (consulté le 31/08/2021)

<sup>10</sup> KEYTRUDA – Avis du 09/10/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673\\_KEYTRUDA\\_CBNPC\\_%C3%A9pidermo%C3%AFde\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT17673.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf) (consulté le 31/08/2021)

<sup>11</sup> AVASTIN – Avis du 25/05/2016. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14880\\_AVASTIN\\_poumon\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT14880.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14880_AVASTIN_poumon_PIC_REEV_Avis3_CT14880.pdf) (consulté le 31/08/2021)

<sup>12</sup> TECENTRIQ – Avis du 21/10/2020. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460\\_TECENTRIQ\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18460.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460_TECENTRIQ_PIC_REEV_AvisDef_CT18460.pdf) (consulté le 31/08/2021)

<sup>13</sup> OPDIVO/YERVOY – Avis du 16/06/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19005\\_OPDIVO\\_YERVOY\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19005&19006.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19005_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT19005&19006.pdf) (consulté le 31/08/2021)

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TECENTRIQ (atezolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs ont 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).

## 05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>CBNPC de tout type histologique</b>						
Génériques du cisplatine ( <i>Accord, Mylan, Teva</i> )	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	NA*	NA*	NA*	Oui
Génériques du carboplatine ( <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva</i> )	Non	Carcinome du poumon à petites cellules	NA*	NA*	NA*	Oui
<b>NAVELBINE</b> (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>  et génériques ( <i>Accord, Arrow, Sandoz</i> )	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules	Oui
<b>GEMZAR</b> (gemcitabine) <i>Lilly</i>  et génériques ( <i>Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun</i> )	Non	En association au cisplatine en 1 <sup>ère</sup> ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	NA*	NA*	NA*	Oui
<b>TAXOTERE</b> (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>  et génériques ( <i>Accord, Amring, Arrow, Ebeve, EG, Hospira, Kabi, Pfizer</i> )	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine	
<b>TAXOL</b> (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i>  et génériques ( <i>Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz</i> )	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA*	NA*	NA*	Oui
<b>KEYTRUDA</b> (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En monothérapie, 1 <sup>ère</sup> ligne du CBNPC métastatique, avec PD-L1 ≥50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	17/05/2017 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine	Oui



<b>OPDIVO/YERVOY</b> (nivolumab/ipilimumab) <i>BMS</i>	Oui (nivolumab)	En association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en 1 <sup>ère</sup> ligne du CBNPC métastatique sans mutation EGFR, ni translocation ALK	16/06/2021 (Inscription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie	En cours
<b>CBNPC non épidermoïde</b>						
<b>ALIMTA</b> (pemetrexed) <i>Lilly</i>	Non	En association au cisplatine en 1 <sup>ère</sup> ligne du CNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 <sup>ère</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
<b>AVASTIN</b> (bévacizumab) <i>Roche</i>	Non	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1 <sup>ère</sup> ligne du CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 <sup>ère</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
<b>TECENTRIQ</b> (atezolizumab) <i>Roche</i>	Oui (OPDIVO)	En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1 <sup>ère</sup> ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Inscription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	Oui
<b>KEYTRUDA</b> (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En association à une chimiothérapie pemetrexed et platine, en 1 <sup>ère</sup> ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK	20/02/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (ECOG 0 ou 1)	Oui
<b>CBNPC épidermoïde</b>						
<b>KEYTRUDA</b> (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, 1 <sup>ère</sup> ligne du CBNPC métastatique épidermoïde	09/10/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel (ECOG 0 ou 1)	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique, \*inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

A noter que LIBTAYO (cémipimab) a obtenu une AMM le 21/06/2021 dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans  $\geq 50$  % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, qui ont : un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique ». Il est actuellement en cours d'évaluation par la HAS.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ (atezolizumab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau et LIBTAYO (cémipimab).

Compte tenu de développements concomitants, il n'était pas attendu, à la date de la présente évaluation, de comparaison directe avec KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à de la chimiothérapie, ni avec l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), ni avec LIBTAYO (cémipimab).

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL.

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable « *For metastatic NSCLC with high PD-L1 expression (TC ≥50% or IC ≥10%) with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations* ».

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Dans la population de l'AMM
Allemagne		
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### ► TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	09/10/2019 (extension d'indication)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (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 n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ;

	<p>- 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.</p>
<p><b>Place dans la stratégie thérapeutique</b></p>	<p>TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est une alternative en traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.</p> <p>En l'absence de donnée comparative robuste selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PDL1 <math>\geq</math> 50 % ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue.</p> <p>Le choix du traitement en première ligne 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.</p> <p>Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ 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.</p>
<p><b>ASMR</b> (libellé)</p>	<p><u>Dans l'indication en première ligne de traitement chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK :</u></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab plus bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Atezo+Bev+CP) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Bev+CP) sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (co-critère de jugement principal) lors d'une étude en ouvert dans un sous-groupe de la population, avec un gain absolu modeste (+ 1,5 mois),</li> <li>- de la démonstration d'un gain sur la survie globale en faveur de l'association Atezo+Bev+CP (HR=0,78; IC98,2% = [0,61 ; 0,99], gain absolu de +4,5 mois), observé lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole à un suivi médian limité de 19,6 mois, dans un sous-groupe de la population mais avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme,</li> <li>- des limites méthodologiques de cette étude impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude, l'analyse principale réalisée dans un sous-groupe sélectionné de la population, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (mais avec peu de patients à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme) et,</li> <li>- des données de tolérance rapportant davantage d'événements indésirables graves (44% versus 34%), d'EI de grades 3 ou 4 (64% versus 58%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (34% versus 25%),</li> </ul> <p>TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.</p> <p><u>Dans l'indication chez les patients avec EGFR muté ou réarrangement ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées :</u></p> <p>Sans objet.</p>
<p><b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)</p>	<p>21/10/2020 (réévaluation)</p>
<p><b>Indication</b></p>	<p><u>Indication de l'AMM :</u></p> <p>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</p>

	<p>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).</p> <p><u>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation :</u>  La demande de réévaluation concerne uniquement le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.  Pour les patients avec EGFR muté ou réarrangement ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées, se référer à l'avis de la Commission du 9 octobre 2019.</p>
<b>SMR</b> (libellé)	Le SMR reste modéré.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine reste une alternative en traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.</p> <p>En l'absence d'analyse à caractère démonstratif selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, l'efficacité de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine selon le statut PDL1 n'est pas connue. Par ailleurs, la commission rappelle que la place de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PD-L1 <math>\geq</math> 50 % ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue, faute de données comparatives.</p> <p>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.</p> <p>La Commission met en garde sur le risque de complications vasculaires lié à l'utilisation du bevacizumab chez certains patients (cf RCP du produit) et rappelle qu'un traitement par bevacizumab ne peut être envisagé qu'en l'absence de contre-indications (cf. avis de la commission de la transparence du 25/05/2016 relatif à AVASTIN).</p> <p>Pour rappel, chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, faute de donnée clinique disponible (cf avis du 9 octobre 2019).</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 (cocritère de jugement principal) avec un gain absolu modeste de + 1,5 mois,</li> <li>- 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 ; IC95% [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 :</li> <li>- 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,</li> <li>- 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%)],</li> <li>- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,</li> </ul> <p>TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non</p>

	épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	06/11/2019 (remboursement non sollicité dans une nouvelle indication)
<b>Indication</b>	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)
<b>Conclusion</b>	La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « 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) » et rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas agréée aux collectivités dans cette indication.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab) dans son extension d'indication du traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs ont 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) repose sur l'étude IMpower110 de phase III comparative versus la chimiothérapie, et sur des données de comparaisons indirectes.

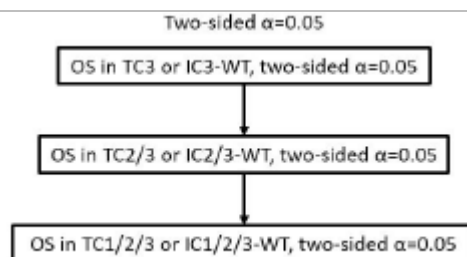
### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude IMpower110

<b>Référence</b>	<b>A phase III, open-label, randomized study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with a platinum agent (cisplatin or carboplatin) in combination with either pemetrexed or gemcitabine for PD-L1–selected, chemotherapy-naïve patients with stage IV non-squamous or squamous non–small cell lung cancer</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02409342
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie à base de platine, en termes de survie globale chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase 3, de supériorité, comparative versus chimiothérapie à base de platine, randomisée (randomisation stratifiée sur le sexe (homme/femme), le stade ECOG (0/1), l'histologie (épidermoïde/non-épidermoïde) et l'expression PD-L1 tumorale (TC1/2/3 + tout IC/TC0 + IC1/2/3), menée en ouvert, en 2 groupes parallèles.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates du 1 <sup>er</sup> et dernier patient inclus : 21/07/2015 – 20/02/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10/09/2018 Date de l'extraction pour l'analyse de suivi : 04/02/2020 Etude conduite dans 144 centres dans 19 pays (dont 10 centres en France ayant inclus 27 patients)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge <math>\geq 18</math> ans</li> <li>- ECOG 0 ou 1</li> <li>- <b>cancer bronchique non à petites cellules (preuve histologique/cytologique) métastatique, épidermoïde ou non-épidermoïde</b></li> <li>- naïf de traitement au stade métastatique</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>absence de mutation EGFR et de translocation ALK</b></li> <li>- <b>expression de PD-L1 <math>\geq 1\%</math> sur les cellules tumorales (TC) ou <math>\geq 1\%</math> sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC)</b></li> <li>- maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- métastase cérébrale active ou non traitée</li> <li>- atteinte leptoméningée</li> <li>- douleur non contrôlée</li> <li>- épanchement pleural, péricardique ou ascite nécessitant un drainage récurrent</li> <li>- maladie auto-immune</li> <li>- fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie médicamenteuse, pneumopathie idiopathique, pneumopathie en cours</li> <li>- infection par le VIH, VHB active, VHC active</li> <li>- tuberculose active</li> <li>- NYHA <math>\geq</math> II</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<pre> graph TD     Start[Chemotherapy-naïve patients with Stage IV NSCLC] --&gt; Test[Central testing for PD-L1 status]     Test --&gt; Atez[Atezolizumab 1200 mg IV q21d]     Test --&gt; Hist[Non-squamous / Squamous]          Atez --&gt; Benefit[Treatment until loss of clinical benefit, defined as ANY of the following: • Signs or symptoms of PD • Decline in ECOG PS • Progression at critical anatomical sites that cannot be managed by permitted medical interventions]     Benefit --&gt; Loss[Loss of Clinical Benefit]     Loss --&gt; FollowUp1[Survival Follow-Up]          Hist --&gt; NonSquamous["Non-squamous Carboplatin AUC 6 or Cisplatin 75 mg/m² + Pemetrexed 500 mg/m² IV q21d for 4 or 6 cycles then Maintenance treatment Pemetrexed 500 mg/m² IV q21d"]     Hist --&gt; Squamous["Squamous Gemcitabine 1250 mg/m² + Cisplatin 75 mg/m², or Gemcitabine 1000 mg/m² + Carboplatin AUC 5 IV q21d for 4 or 6 cycles then Best Supportive Care"]          NonSquamous --&gt; Progression[Disease Progression by RECIST v1.1]     Squamous --&gt; Progression          Progression --&gt; NoCrossover[No crossover to Atezolizumab]     NoCrossover --&gt; FollowUp2[Survival Follow-Up]   </pre>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe expérimental (toutes histologies) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atezolizumab, 1200 mg, voie IV, toutes les 3 semaines</li> </ul> <p><u>Groupe contrôle, selon l'histologie :</u></p> <p><b>Non-épidermoïde :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 ou 6 cycles (déterminés avant la randomisation) : pemetrexed, 500 mg/m<sup>2</sup>, voie IV, toutes les 3 semaines + cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, voie IV, toutes les 3 semaines OU carboplatine AUC 6, voie IV, toutes les 3 semaines</li> <li>- puis traitement d'entretien par pemetrexed, 500 mg/m<sup>2</sup>, voie IV, toutes les 3 semaines</li> </ul> <p><b>Epidermoïde :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 ou 6 cycles (déterminés avant la randomisation) : gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>, voie IV, J1 et J8 toutes les 3 semaines + cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, voie IV, toutes les 3 semaines OU gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, voie IV, J1 et J8 toutes les 3 semaines + carboplatine AUC 5, voie IV, toutes les 3 semaines</li> </ul> <p>Les traitements ont été poursuivis jusqu'à la survenue : d'une détérioration symptomatique attribuée à la progression de la maladie par l'investigateur (données cliniques, radiologiques et histologiques), d'une toxicité inacceptable, progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1, décès, retrait de consentement.</p> <p>Les patients sous atezolizumab pouvaient néanmoins continuer à recevoir le traitement après progression radiologique (RECIST 1.1) en cas de bénéfice clinique estimé par l'investigateur + absence de signes cliniques/biologiques de progression</p>

	+ absence de détérioration du stade ECOG + absence d'extension de la maladie à d'autres localisations anatomiques.
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Survie globale</b> : définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes. Les patients encore vivants à la date de point ont été censurés à leur date de dernière nouvelle.
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression (critères RECIST 1.1) ou du décès toutes causes</li> <li>- Taux de réponse objective évalué par l'investigateur et définie comme la proportion de patient ayant une réponse partielle ou complète</li> <li>- Durée de réponse évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la 1<sup>ère</sup> réponse objective et la survenue d'une progression (critères RECIST 1.1) ou du décès toutes causes</li> <li>- Survie globale à 1 et 2 ans</li> <li>- Qualité de vie évaluée par les échelles SILC, QLQ-C30 et QLQ-LC13</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été fixé à approximativement 555 patients. Les hypothèses suivantes ont été utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- risque <math>\alpha</math> : 0,05 (bilatéral)</li> <li>- analyse hiérarchique du critère de jugement principal (survie globale) dans les 3 sous-populations suivantes (<math>\alpha</math> bilatéral 0,05 à chaque analyse) : TC3 ou IC3, TC2/3 ou IC2/3, TC1/2/3 ou IC1/2/3.</li> <li>- puissance selon la sous-population : <ul style="list-style-type: none"> <li>o TC3 ou IC3 : 0,99 pour un HR estimé de 0,45</li> <li>o TC2/3 ou IC2/3 : 0,85 pour un HR estimé de 0,65</li> <li>o TC1/2/3 ou IC1/2/3 : 0,77 pour un HR estimé de 0,75</li> <li>o médiane de survie dans le bras contrôle : 14 mois</li> </ul> </li> <li>- une analyse intermédiaire dans chaque sous-population, avec seuil défini selon la méthode de Lan-DeMets et Pocock</li> <li>- perdus de vue : 5% pour 24 mois</li> <li>- prévalence des sous-populations au sein de la population TC1/2/3 ou IC1/2/3 : TC3 ou IC3 (37%), TC2/3 ou IC2/3 (59%)</li> </ul> <p>Sous ces hypothèses, 135 décès étaient nécessaires, correspondant au recrutement d'approximativement 555 patients.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal : survie globale</u></p> <p>La survie globale a été analysée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier : courbes, médianes et leur IC95%. Les comparaisons entre les groupes de randomisation ont été effectuées en utilisant un test du log-rank stratifié (sur les variables de la randomisation. Les hazard ratio (HR) et leur IC95% ont été estimés par un modèle de Cox. En cas de non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, une estimation par la méthode RMST (<i>restricted mean survival time</i>) a été réalisée.</p> <p><u>Contrôle du risque <math>\alpha</math> : multiplicité des critères</u></p> <p>Le critère de jugement principal (survie globale) a été analysée dans 3 sous-populations distinctes, définies selon l'expression PD-L1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TC3 ou IC3 : expression sur cellules tumorales <math>\geq</math> 50% (TC3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur <math>\geq</math> 10% (IC3)</b></li> <li>- <b>TC2/3 ou IC2/3 : expression sur cellules tumorales <math>\geq</math> 5% (TC2/3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur <math>\geq</math> 5% (IC2/3)</b></li> <li>- <b>TC1/2/3 ou IC1/2/3 : expression sur cellules tumorales <math>\geq</math> 1% (TC1/2/3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur <math>\geq</math> 1% (IC1/2/3)</b></li> </ul> <p>Afin de maintenir un risque <math>\alpha</math> global à 0,05 (bilatéral), la procédure hiérarchique suivante a été utilisée :</p>



### Contrôle du risque $\alpha$ : analyses intermédiaires

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée pour chaque sous-population d'analyse. L'analyse intermédiaire dans la population TC3/IC3 a été planifiée après la survenue d'approximativement 96 décès, et une proportion de décès d'au moins 45% dans cette population.

Les seuils, calculés selon le nombre prévu d'événements sont détaillés ci-dessous

Interim and Final Analysis for OS			
Analysis Population		Analysis Timing	
		Approximate Time from First Patient in (months)	
		40	55
TC3 or IC3-WT	Information Fraction (No. of events)	71% (96)	100% (135)
	Stopping Boundary <sup>b</sup> HR (p-value <sup>a</sup> )	HR $\leq 0.657$ (p $\leq 0.0399$ )	HR $\leq 0.678$ (p $\leq 0.0242$ )
TC2/3 or IC2/3-WT	Information Fraction (No. of events)	71% (154)	100% (216)
	Stopping Boundary <sup>b</sup> HR (p-value <sup>a</sup> )	HR $\leq 0.718$ (p $\leq 0.0400$ )	HR $\leq 0.736$ (p $\leq 0.0242$ )
TC1/2/3 or IC1/2/3-WT	Information Fraction (No. of events)	72% (281)	100% (390)
	Stopping Boundary <sup>b</sup> HR (p-value <sup>a</sup> )	HR $\leq 0.783$ (p $\leq 0.0403$ )	HR $\leq 0.796$ (p $\leq 0.0241$ )

### Population d'analyse

- Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur les sous-populations définies précédemment, selon l'expression du PD-L1
- Les analyses de tolérance ont été réalisées sur les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude

### Niveau d'expression du PD-L1

Le niveau d'expression du PD-L1 a été déterminé par le test SP142 (Ventana PD-L1) de manière centralisée.

### Principaux amendements au protocole

- Le critère de jugement principal a été modifié 3 fois : initialement il s'agissait de la survie sans progression, puis la survie globale a été ajoutée en co-critère de jugement principal, et enfin la survie globale est devenue le seul critère de jugement principal
- Initialement autorisée, l'inclusion de patient présentant une mutation EGFR ou une translocation ALK a été stoppée en mars 2017, et les patients exclus de l'étude
- La population TC3/IC3 a été ajoutée en 1<sup>er</sup> dans la séquence hiérarchique, à la place de la population TC2/3 ou IC2/3. Bien que cet amendement soit postérieur (mars 2019) à la date de gel de la base de données (septembre 2018) et qu'un accès par inadvertance des statisticiens à la base de données en décembre 2018 ait été rapporté, l'inspection conduite par l'EMA et les arguments avancés par le laboratoire ont conduit le CHMP à considérer que ce changement avait été décidé sur des données externes



## Résultats :

### Effectifs

Au total, 572 patients ont été randomisés dans l'étude : 285 dans le groupe atezolizumab et 287 dans le groupe chimiothérapie (population ITT). Parmi eux, 549 patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (population de tolérance).

Dix-huit patients (8 dans le groupe atezolizumab et 10 dans le groupe chimiothérapie) n'ont pas été inclus en raison d'une mutation EGFR (14 patients) ou d'une translocation ALK (4 patients).

La population TC1/2/3 ou IC1/2/3 (dite *wild-type*) était donc composée de 554 patients (277 dans le groupe atezolizumab et 277 dans le groupe chimiothérapie).

L'expression PD-L1 TC3/IC3 (population AMM) correspondant à une expression sur cellules tumorales  $\geq 50\%$  (TC3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur  $\geq 10\%$  (IC3), concernait 205 patients (37%).

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (non inclusion des patients avec mutation EGFR ou translocation ALK)

L'âge médian était de 65 ans, et 70% des patients étaient des hommes. Le score ECOG était 0 pour 36% des patients et 1 pour 64% d'entre eux.

L'histologie était épidermoïde pour 31% des patients et non-épidermoïde pour 70% d'entre eux. La majorité des patients était des anciens fumeurs (59%) ou fumeurs actuels (28%), diagnostiqués au stade métastatique (71%).

Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IMpower110

	Population TC1/2/3 ou IC1/2/3			Population TC3 ou IC3 (AMM)		
	Chimiothérapie (n=277)	Atezolizumab (n=277)	Total (n=554)	Chimiothérapie (n=98)	Atezolizumab (n=107)	Total (n=205)
<b>Age, ans</b>						
Médiane (min-max)	65 (30-87)	64 (30-81)	65 (30-87)	66 (33-87)	63 (33-79)	65 (33-87)
<b>Sexe, n(%)</b>						
Homme	193 (70%)	196 (71%)	389 (70%)	64 (65%)	79 (74%)	143 (70%)
<b>ECOG, n(%)</b>						
0	102 (37%)	97 (35%)	199 (36%)	38 (39%)	35 (33%)	73 (36%)
1	175 (63%)	180 (65%)	355 (64%)	60 (61%)	72 (67%)	132 (64%)
<b>Tabagisme, n(%)</b>						
Jamais	35 (13%)	37 (13%)	72 (13%)	15 (15%)	9 (8%)	24 (12%)
Actuel	81 (29%)	74 (27%)	155 (28%)	29 (30%)	20 (19%)	49 (24%)
Passé	161 (58%)	166 (60%)	327 (59%)	54 (55%)	78 (73%)	132 (64%)
<b>Histologie, n(%)</b>						
Epidermoïde	84 (30%)	85 (31%)	169 (31%)	23 (24%)	27 (25%)	50 (24%)
Non-épidermoïde	193 (70%)	192 (69%)	385 (70%)	75 (77%)	80 (75%)	155 (76%)
<b>Stade initial au diagnostic, n(%)</b>						
Métastatique	204 (74%)	191 (69%)	395 (71%)	75 (77%)	73 (68%)	148 (72%)
<b>Délai depuis le diagnostic, mois</b>						
Médiane (min-max)	2 (0-16)	3 (1-9)	3 (1-9)	3 (1-9)	3 (1-7)	3 (1-9)
<b>Métastase hépatique, n(%)</b>						
Oui	40 (14%)	47 (17%)	87 (16%)	17 (17%)	18 (17%)	35 (17%)
<b>Nombre de cycle de chimiothérapie prévu, n(%)</b>						
4 cycles	126 (46%)	-	-	45 (46%)	-	-
6 cycles	151 (55%)	-	-	53 (54%)	-	-
<b>Expression du PD-L1, n(%)</b>						
TC3 ou IC3	98 (35%)	107 (39%)	205 (37%)	-	-	-
TC2/3 ou IC2/3	162 (59%)	166 (60%)	328 (59%)	-	-	-
<b>Traitement antérieur du cancer, n(%)</b>						
Thérapie systémique	40 (14%)	43 (15%)	83 (15%)	9 (9%)	12 (11%)	21 (10%)
Chirurgie	130 (45%)	129 (45%)	259 (45%)	39 (40%)	46 (43%)	85 (42%)
Radiothérapie	75 (26%)	84 (30%)	159 (28%)	26 (27%)	32 (30%)	58 (28%)

Totaux potentiellement  $\neq 100\%$  du fait des arrondis

## Analyses et gels de données

- **Gel de base du 10/09/2018** : correspond à l'analyse intermédiaire de la survie globale dans la population TC3/IC3 (devenue analyse principale) et dans la population TC2/3 ou IC2/3
- **Gel de base du 04/02/2020** : correspond à une analyse exploratoire de suivi dans la population TC3/IC3 et à l'analyse finale dans la population TC2/3 ou IC2/3

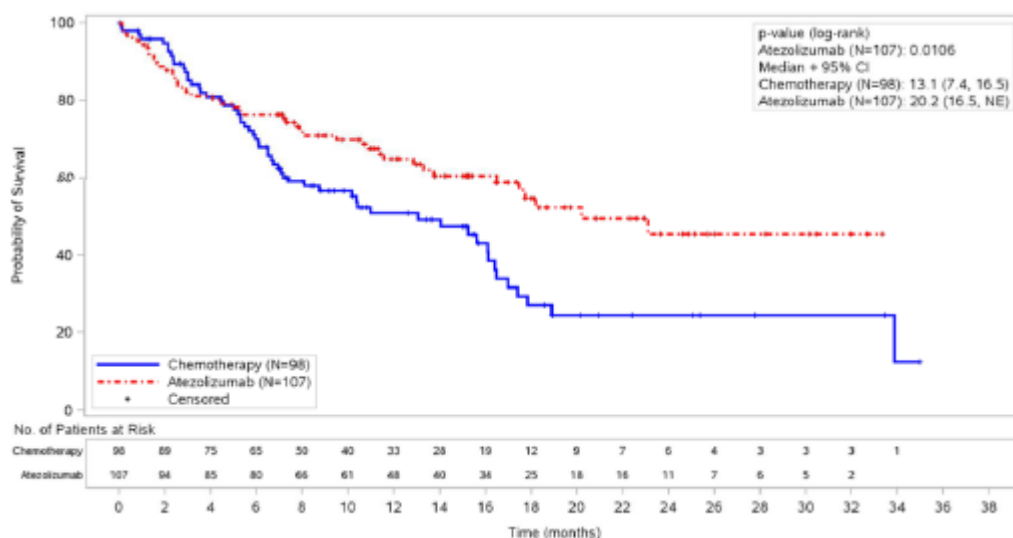
## Critères de jugement principal : survie globale dans la population TC3/IC3 (population AMM, n=205)

### Analyse principale (données du 10/09/2018)

Les conditions de réalisation de l'analyse intermédiaire, prévue *a priori* sur cette population, étaient remplies. Le suivi médian était de 15,5 mois dans le groupe chimiothérapie et de 16,5 mois dans le groupe atezolizumab.

Un total de 101 décès (49%) a été comptabilisé au cours du suivi : 57 (58%) dans le groupe chimiothérapie, et 44 (41%) dans le groupe atezolizumab. La médiane de survie globale a été de 13,1 mois [IC95% : 7,4-16,5] dans le groupe chimiothérapie versus 20,2 mois [IC95% : 16,5-NE] dans le groupe atezolizumab, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois,  $p=0,01$  (test du log-rank, inférieur au seuil prédéfini).

Figure 1. Survie globale dans l'étude IMpower110 sur la population TC3/IC3, analyse principale



L'hypothèse des risques proportionnels, nécessaire à la réalisation d'un modèle de Cox a été vérifiée graphiquement. Cette vérification a mis en évidence un non-respect de cette hypothèse. En conséquence, le modèle de Cox (hazard ratio) ne peut pas être utilisé pour estimer la taille d'effet du traitement, et ses résultats ne seront pas détaillés.

L'analyse de l'évolution du risque de décès au cours du temps a mis en évidence un risque plus important de décès dans le groupe atezolizumab avant 2,5 mois, et un risque plus important de décès dans le groupe chimiothérapie après 2,5 mois.

Du fait du non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, une analyse selon la méthode RMST (*restricted mean survival time*) a été réalisée afin d'estimer la taille d'effet du traitement. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Analyse de la survie globale selon la méthode RMST au 10/09/2018

	Atezolizumab (N=107)	Chimiothérapie (N=98)	Différence (IC95%)
	RMST (IC95%)	RMST (IC95%)	
RMST à 12 mois	9,4 (8,6-10,2)	8,7 (7,9-9,5)	0,7 (-0,4-1,9)
RMST à 18 mois	13 (11,7-14,3)	11,3 (9,9-12,6)	1,8 (-0,1-3,6)
RMST à 24 mois	16 (14,2-17,9)	12,8 (11,0-14,6)	3,3 (0,7-5,8)
RMST à 33,3 mois	20,3 (17,4-23,1)	15,1 (12,4-17,8)	5,2 (1,3-9,1)

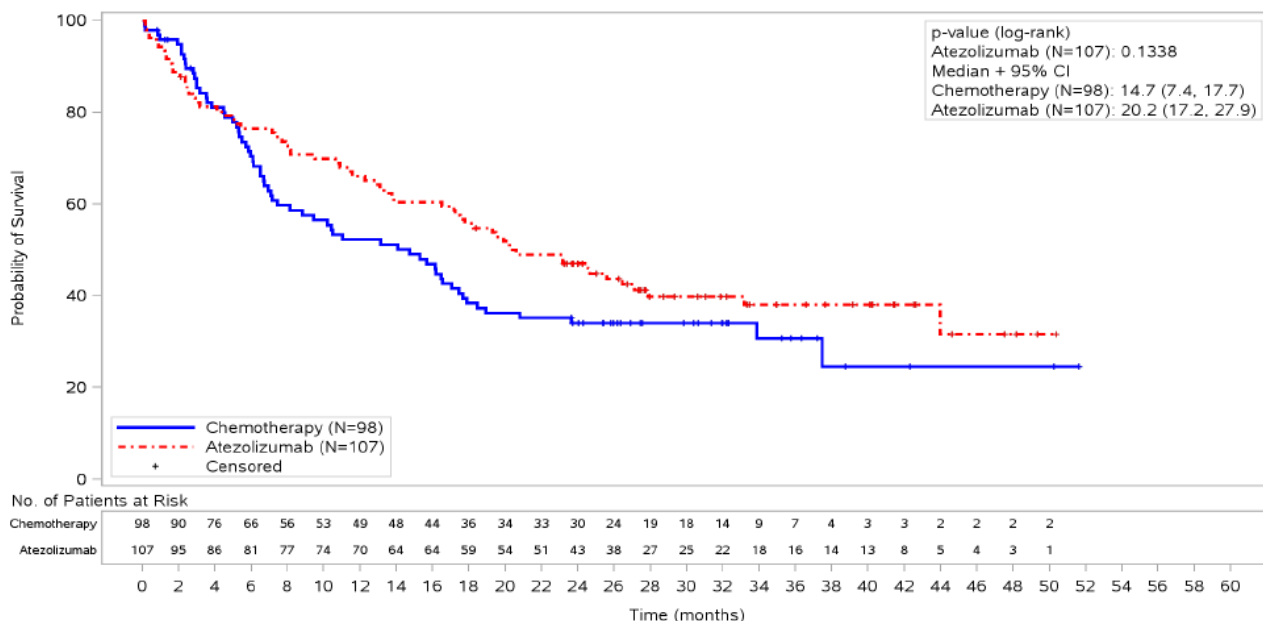
**A noter que le choix des temps d'évaluation de la RMST n'a pas été justifié, et a été réalisé de manière post-hoc.**

Le résultat étant statistiquement significatif, cette analyse est devenue l'analyse principale.

### Analyse exploratoire de suivi (données du 04/02/2020)

Le suivi médian était de 31,3 mois. Un total de 128 décès (62%) a été comptabilisé au cours du suivi : 64 (65%) dans le groupe chimiothérapie, et 64 (60%) dans le groupe atezolizumab. La médiane de survie globale a été de 14,7 mois [IC95% : 7,4-17,7] dans le groupe chimiothérapie et de 20,2 mois [IC95% : 17,2-27,9] dans le groupe atezolizumab.

**Figure 2. Survie globale dans l'étude IMpower110 sur la population TC3/IC3, analyse de suivi**



Les résultats de l'analyse selon la méthode RMST sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3. Analyse de la survie globale selon la méthode RMST au 04/02/2020**

	Atezolizumab (N=107)	Chimiothérapie (N=98)	Différence (IC95%)
	RMST (IC95%)	RMST (IC95%)	
RMST à 12 mois	9,4 (8,6-10,2)	8,7 (7,9-9,5)	0,7 (-0,4-1,8)
RMST à 18 mois	13,1 (11,8-14,3)	11,6 (10,3-12,9)	1,5 (-0,3-3,3)
RMST à 24 mois	16,1 (14,4-17,8)	13,7 (11,9-15,5)	2,4 (-0,1-4,9)
RMST à 36 mois	21,0 (18,3-23,6)	17,7 (14,9-20,5)	3,2 (-0,6-7,1)
RMST à 37,2 mois	21,4 (18,7-24,2)	18,1 (15,2-21,0)	3,3 (-0,7-7,3)
RMST à 44 mois	24,0 (20,7-27,3)	19,8 (16,3-23,2)	4,2 (-0,6-9,0)
RMST à 50,4 mois	26,0 (22,2-29,9)	21,4 (17,2-25,5)	4,7 (-1,0-10,3)

**A noter que le choix des temps d'évaluation de la RMST n'a pas été justifié, et a été réalisé de manière post-hoc.**

Ces analyses de suivi ont suggéré un bénéfice moindre que celui mis en évidence lors de l'analyse principale.

### ► Critères de jugement principal : survie globale dans la population TC2/3/IC2/3 (n=328) Analyse intermédiaire (données du 10/09/2018)

Le suivi médian était de 15,1 mois dans le groupe chimiothérapie et de 15,2 mois dans le groupe atezolizumab.

Un total de 154 décès (47%) a été comptabilisé au cours du suivi : 83 (51%) dans le groupe chimiothérapie, et 71 (43%) dans le groupe atezolizumab. La médiane de survie globale a été de 14,9 mois [IC95% : 10,8-16,6] dans le groupe chimiothérapie versus 18,2 mois [IC95% : 13,3-NE] dans le groupe atezolizumab (différence non significative, p supérieur au seuil prédéfini).

#### **Analyse finale (données du 04/02/2020)**

Lors de l'analyse finale, la médiane de survie globale a été de 16,1 mois dans le groupe chimiothérapie et de 19,9 mois dans le groupe atezolizumab (différence non significative, p supérieur au seuil prédéfini).

**Compte tenu des résultats négatifs de survie globale sur la population TC2/3 ou IC2/3, la séquence hiérarchique a été interrompue, et la survie globale n'a pas été testée sur la population TC1/2/3 ou IC1/2/3.**

#### **▸ Critères de jugement secondaires**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque  $\alpha$  liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont purement exploratoires.

Par ailleurs, compte tenu du design en ouvert, un biais dans les évaluations réalisées par l'investigateur ne peut pas être exclu.

Compte tenu de ces éléments, les résultats sur la population TC3/IC3 ne seront présentés qu'en annexe.

#### **▸ Traitements ultérieurs du CBNPC reçus (population TC3/IC3, n=205)**

Au 10/09/2018, parmi les 205 patients TC3/IC3 (population de l'AMM) : 46 patients (47%) du groupe chimiothérapie et 26 patients (24%) du groupe atezolizumab ont reçu au moins un traitement ultérieur du CBNPC.

Les traitements reçus (plusieurs possibles par patients) ont été :

- chimiothérapie : 18% dans le groupe chimiothérapie et 22% dans le groupe atezolizumab
- immunothérapie : 30% dans le groupe chimiothérapie et 2% dans le groupe atezolizumab
- thérapie ciblée : 7% dans le groupe chimiothérapie et 8% dans le groupe atezolizumab

### **8.1.2 Données de comparaisons indirectes**

Le laboratoire a également fourni des données de comparaisons indirectes issues d'une méta-analyse en réseau.

#### Principaux éléments de méthode

Une revue systématique de la littérature a été réalisée dans plusieurs bases de données (notamment Central, Medline, Cochrane, Embase et Clinicaltrial) en octobre 2020. Les études ont été sélectionnées par deux reviewers indépendants.

Les principaux critères d'inclusion étaient : étude comparative versus traitement actif ou placebo (phase II à IV), patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade métastatique, traitements étudiés : chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie.

La population cible était les patients atteints d'un CBNPC métastatique ayant une expression PD-L1 TC3/IC3, correspondant à la population de l'AMM.

Trois réseaux ont été considérés : population indépendante de l'histologie (i.e. tout type histologique), histologie épidermoïde et histologie non-épidermoïde. Compte tenu de l'AMM et des résultats principaux de l'étude IMpower110, indépendants de l'histologie, seuls les résultats concernant le premier réseau seront détaillés.

Trois critères de jugement d'efficacité ont été analysés : la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective. Seuls les résultats concernant la survie globale, critère de jugement principal de l'étude IMpower110, seront présentés.

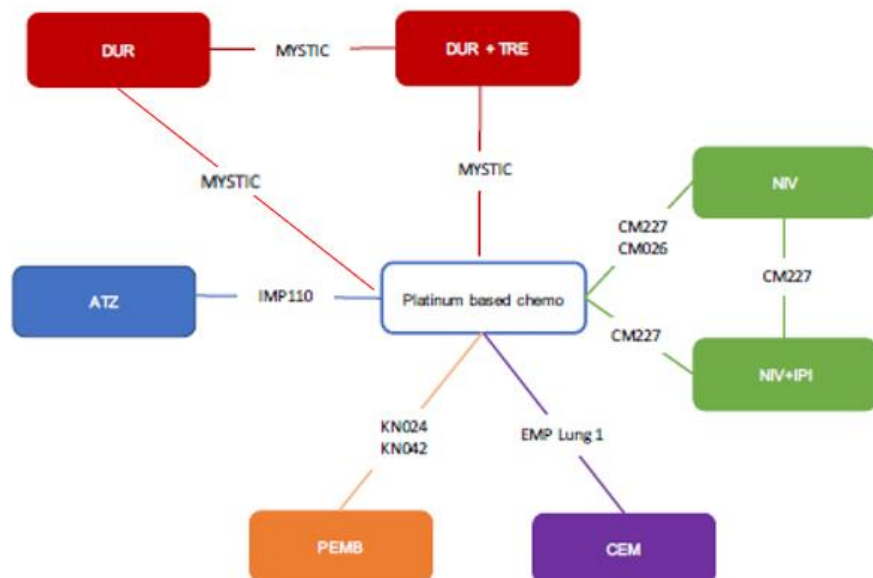
#### Principaux résultats

Au total, 17 études ont été incluses pour cette méta-analyse en réseau. Parmi ces 17 essais inclus, seuls 2 d'entre n'avaient aucun questionnement sur au moins l'un des items évaluant le risque de biais.

Sept études concernaient le réseau de traitement pour la population indépendante de l'histologie (i.e. tout type histologique), dont l'étude IMpower110 (seule étude ayant permis l'utilisation de données individuelles).

Le réseau pour l'analyse de la survie globale est présenté sur la figure ci-dessous.

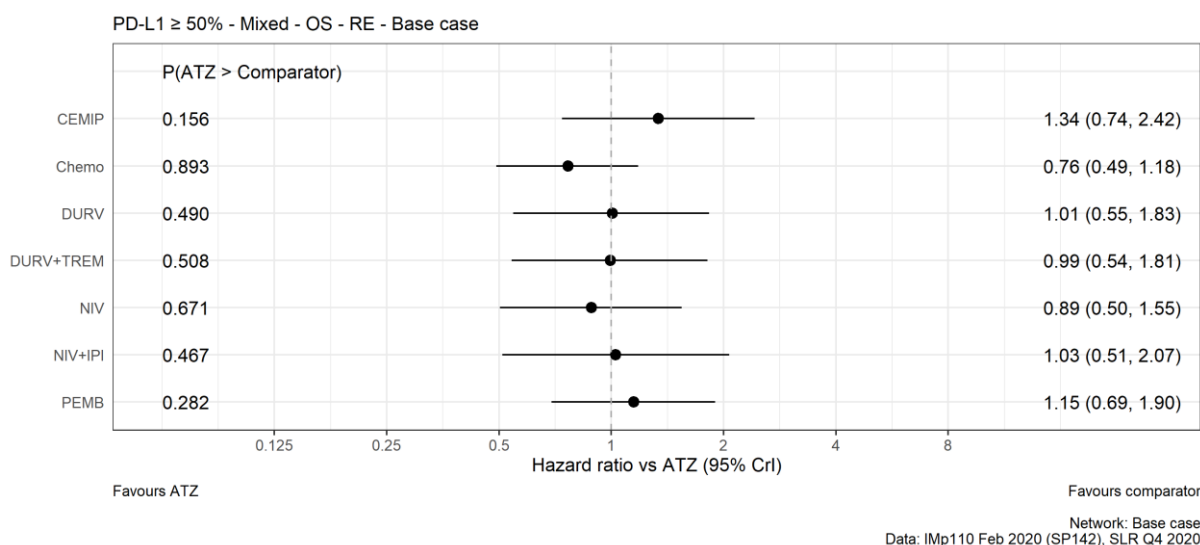
**Figure 3. Réseau de traitement pour la population indépendante de l'histologie (i.e. tout type histologique)**



Les comparaisons à l'atezolizumab étaient toutes médiées par la chimiothérapie, supposée identique entre les essais.

Aucune différence significative en termes de survie globale n'a été observée entre TECENTRIQ (atezolizumab), et l'ensemble des autres alternatives thérapeutiques étudiées dans la méta-analyse en réseau. Les résultats sont présentés ci-dessous.

**Figure 4. Résultats de la méta-analyse en réseau, HR de survie globale dans la population indépendante de l'histologie (i.e. tout type histologique)**



**A noter que cette absence de différence entre les différents traitements n'est pas une démonstration d'équivalence. Ces résultats ont suggéré une absence d'arguments en faveur d'une différence entre toutes ces stratégies thérapeutiques. Ce qui ne permet de tirer aucune conclusion formelle.**

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude IMpower 110 à l'aide des questionnaires SILC, QLQ-LC13 et QLQ-C30.

Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- l'étude a été réalisée en ouvert,
- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude IMpower 110

Les données de tolérance fournies sont celles du gel de base du 10/09/2018. La population de tolérance a inclus 549 patients : 263 dans le groupe chimiothérapie et 286 dans le groupe atezolizumab.

Les durées médianes d'exposition ont été de 2,1 mois (min-max : 0-5) pour le cisplatine (n=90), 2,3 mois (min-max : 0-5) pour le carboplatine (n=177), 2,6 mois (min-max : 0-5) pour la gemcitabine (n=75), de 3,5 mois (min-max : 0-20) pour le pemetrexed (n=191) et de 5,3 mois (min-max : 0-33) pour l'atezolizumab).

Au total, 95% des patients du groupe chimiothérapie et 90% des patients du groupe atezolizumab ont eu un événement indésirable (EI). Il s'agissait d'un EI de grades 3-4 pour 53% des patients du groupe chimiothérapie et 30% des patients du groupe atezolizumab.

Les EI de grades 3-4 les plus fréquents ont été l'anémie (18% dans le groupe chimiothérapie et 2% dans le groupe atezolizumab), la neutropénie (18% dans le groupe chimiothérapie et 1% dans le groupe atezolizumab) et la thrombocytopénie (7% dans le groupe chimiothérapie et <1% dans le groupe atezolizumab).

La proportion de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 29% dans le groupe chimiothérapie et de 28% dans le groupe atezolizumab. Les EIG les plus fréquents ont été la pneumonie (4% dans le groupe chimiothérapie et 3% dans le groupe atezolizumab), l'anémie (3% dans le groupe chimiothérapie et <1% dans le groupe atezolizumab), la thrombocytopénie (3% dans le groupe chimiothérapie et <1% dans le groupe atezolizumab) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (0% dans le groupe chimiothérapie et 2% dans le groupe atezolizumab).

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 4% (11 décès) dans chacun des groupes. Dans cette étude en ouvert, seul un cas de thrombocytopénie (groupe chimiothérape) a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

La proportion de patient ayant arrêté définitivement leur traitement suite à un EI a été de 16% dans le groupe chimiothérapie et de 6% dans le groupe atezolizumab. La proportion de patient ayant eu une modification de dose ou une interruption temporaire de traitement suite à un EI a été de 44% dans le groupe chimiothérapie et de 26% dans le groupe atezolizumab.

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 17% des patients du groupe chimiothérapie et chez 40% des patients du groupe atezolizumab. Il s'agissait d'EI de grades 3-4 chez 2% des patients du groupe chimiothérapie et 7% des patients du groupe atezolizumab. Il s'agissait d'EIG chez 1% des patients du groupe chimiothérapie et 5% des patients du groupe atezolizumab. Les principaux EI ont été les hépatites d'origine immunologique (8% dans le groupe chimiothérapie et 16% dans le groupe atezolizumab), les rash d'origine immunologique (7% des patients du groupe chimiothérapie et 15% des patients du groupe atezolizumab) et les hypothyroïdie d'origine immunologique (2% des patients du groupe chimiothérapie et 9% des patients du groupe atezolizumab).

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TECENTRIQ (atezolizumab) (version 12.1 du 11/02/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite d'origine immunologique</li> <li>- Pneumonie d'origine immunologique</li> <li>- Colite d'origine immunologique</li> <li>- Pancréatite d'origine immunologique</li> <li>- Endocrinopathies d'origine immunologique (diabète, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite)</li> <li>- Neuropathies d'origine immunologique (syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique/myasthénie)</li> <li>- Méningo-encéphalite d'origine immunologique</li> <li>- Réaction d'origine immunologique lors de la perfusion</li> <li>- Myocardite d'origine immunologique</li> <li>- Néphrite d'origine immunologique</li> <li>- Myosite d'origine immunologique</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticorps anti-atezolizumab</li> <li>- Toxicité embryo-fœtale</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation prolongée</li> <li>- Utilisation concomitante ou séquentielle avec le vaccin BCG en instillation intra vésicale dans le traitement du carcinome urothélial</li> </ul>

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 18/05/2019 au 17/05/2020.

Durant cette période :

- 10 signaux ont été identifiés et clôturés : augmentation de la créatininémie, sécheresse cutanée, céphalée, œdème périphérique, HTA, tuberculose, méningoencéphalite, décès, activation immunitaire systémique et COVID-19
- 1 signal a été ouvert et était toujours en cours d'évaluation : psoriasis
- le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour : ajout de l'alopecie, la leucopénie, l'augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, HTA, néphrite, œdème périphérique pour l'atezolizumab en association ; des céphalées, de l'augmentation de la créatininémie et la sécheresse cutanée pour l'atezolizumab en monothérapie

### 8.3.4 Données issues du RCP

« Utilisation d'atezolizumab en monothérapie en première ligne de traitement d'un CBNPC métastatique

Les médecins doivent prendre en compte le délai d'efficacité d'atezolizumab avant d'initier un traitement de première ligne en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC. Un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 2,5 mois après randomisation, suivi par un bénéfice de survie à long terme avec l'atezolizumab comparé à la chimiothérapie. Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié (voir rubrique 5.1). »

## 08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab) dans son extension d'indication 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 ont 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), repose sur les résultats d'une étude de phase III (IMpower 110).

Cette étude de supériorité, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé l'atezolizumab à une chimiothérapie à base de platine, en 2 groupes parallèles. Les patients ont reçu le traitement jusqu'à la survenue d'une progression ou d'une toxicité inacceptable. Les patients du groupe chimiothérapie ayant un cancer de type non-épidermoïde pouvait recevoir un traitement d'entretien par pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

Au total, 572 patients ont été randomisés : 287 dans le groupe chimiothérapie et 285 dans le groupe atezolizumab. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. L'âge médian était de 65 ans, il s'agissait en majorité d'hommes (70%), fumeurs ou anciens fumeurs (87%), avec un score ECOG 0 (36%) ou 1 (64%). L'histologie majoritaire était non épidermoïde (70%).

L'expression PD-L1<sup>14</sup> TC3/IC3, correspondant à une expression sur cellules tumorales  $\geq 50\%$  (TC3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur  $\geq 10\%$  (IC3), concernait 205 patients (37%), il s'agit de la population retenue par l'AMM.

L'atezolizumab (1200 mg IV) a été administré toutes les 3 semaines. Le protocole de chimiothérapie dépendait de l'histologie du CBNPC : gemcitabine + cisplatine ou gemcitabine + carboplatine pour les cancers épidermoïdes ; et pemetrexed + cisplatine ou pemetrexed + carboplatine pour les cancers non-épidermoïdes.

### ► Efficacité

Le critère de jugement principal a été la survie globale. Une analyse hiérarchisée a été définie *a priori*, selon les sous-groupes d'expression du PD-L1. Le sous-groupe TC3/IC3 a été analysé en premier.

L'analyse intermédiaire de la survie globale a été effectuée sur les données du 10/09/2018, avec un suivi médian de 15,5 mois dans le groupe chimiothérapie et 16,5 mois dans le groupe atezolizumab. La médiane a été de 20,2 mois [IC95% : 16,5-NE] dans le groupe atezolizumab versus 13,1 mois [IC95% : 7,4-16,5] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois en faveur du groupe atezolizumab,  $p=0,01$  (test du log-rank, inférieur au seuil prédéfini). Compte tenu du non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, les résultats du modèle de Cox ne sont pas présentés. La taille d'effet du traitement a été estimée par la méthode RMST (*restricted mean survival time*). Au cours des 12 premiers mois de suivi, la survie globale a été augmentée en moyenne de 0,7 mois [IC95% : -0,4-1,9] dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe chimiothérapie. Au cours des 33,3 premiers mois de suivi, la survie globale a été augmentée en moyenne de 5,2 mois [IC95% : 1,3-9,1] dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe chimiothérapie.

L'analyse du risque de décès au cours du temps a également mis en évidence un risque de décès plus important dans le groupe atezolizumab avant 2,5 mois, et un risque plus important de décès dans le groupe chimiothérapie après 2,5 mois.

Compte tenu des résultats statistiquement significatifs, cette analyse est devenue l'analyse principale.

- 
- <sup>14</sup> TC3 ou IC3 : expression sur cellules tumorales  $\geq 50\%$  (TC3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur  $\geq 10\%$  (IC3)
  - TC2/3 ou IC2/3 : expression sur cellules tumorales  $\geq 5\%$  (TC2/3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur  $\geq 5\%$  (IC2/3)
  - TC1/2/3 ou IC1/2/3 : expression sur cellules tumorales  $\geq 1\%$  (TC1/2/3) ou sur cellules immunitaires infiltrants la tumeur  $\geq 1\%$  (IC1/2/3)



A noter que les analyses de suivi, exploratoires, ont montré un bénéfice moindre en survie que celui mis en évidence lors de l'analyse principale.

Les résultats dans la sous-population TC2/3 ou IC2/3 n'étant pas statistiquement significatifs, l'analyse hiérarchique a été interrompue.

Pour les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$ , leur analyse et résultats ne sont qu'exploratoires.

Etant donné le caractère en ouvert de l'étude et l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$ , aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

La comparaison indirecte entre l'atezolizumab et d'autres stratégies thérapeutiques a suggéré une absence d'arguments en faveur d'une différence entre toutes ces stratégies thérapeutiques (ce qui n'est pas une démonstration d'équivalence). L'interprétation statistique correcte d'une différence non significative étant l'absence d'arguments en faveur d'une différence.

### ► Tolérance

Les données de tolérance sont celles rapportées lors de l'analyse principale, au 10/09/2018. La durée médiane d'exposition variait entre 2,1 et 3,5 mois pour les protocoles de chimiothérapies, et était de 5,3 mois dans le groupe atezolizumab. La population de tolérance a inclus 549 patients.

La proportion d'EI de grades 3-4 a été de 53% dans le groupe chimiothérapie et de 30% dans le groupe atezolizumab. La proportion d'EI graves a été de 29% dans le groupe chimiothérapie et de 28% dans le groupe atezolizumab.

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 4% dans chacun des groupes.

Les EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 17% des patients du groupe chimiothérapie et 40% des patients du groupe atezolizumab. Les principaux EI ont été les hépatites d'origine immunologique (8% dans groupe chimiothérapie et 16% dans le groupe atezolizumab), les rashs d'origine immunologique (7% des patients du groupe chimiothérapie et 15% des patients du groupe atezolizumab) et les hypothyroïdies d'origine immunologique (2% des patients du groupe chimiothérapie et 9% des patients du groupe atezolizumab).

Les arrêts définitifs de traitement pour EI ont été rapportés chez 16% des patients du groupe chimiothérapie et 6% des patients du groupe atezolizumab.

### ► Discussion

Au total, compte tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude randomisée, en ouvert, ayant démontré la supériorité de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale : médiane de 20,2 mois versus 13,1 mois, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois en faveur du groupe atezolizumab, et une augmentation moyenne de **0,7 et 5,2 mois respectivement sur les 12 et 33,3 premiers mois de suivi** (méthode RMST) ;
- des données de suivi exploratoires, suggérant un bénéfice à plus long terme, moindre que celui observé lors de l'analyse principale ;
- **malgré un nombre plus important de décès dans le groupe atezolizumab, par rapport à la chimiothérapie, au cours des 2-3 premiers mois de suivi** ;
- du profil de tolérance de l'atezolizumab 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 ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de comparaison indirecte fournis ;
- de la transposabilité incertaine des résultats de l'étude IMpower110, obtenus avec une posologie d'atezolizumab de 1200 mg toutes les 3 semaines, aux autres posologies

également validées par l'AMM : 840 mg toutes les 2 semaines et 1680 mg toutes les 4 semaines, compte tenu de l'absence de donnée ;

- de la transposabilité incertaine aux patients ECOG > 1 ;

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TECENTRIQ (atezolizumab) sur la mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

**En conséquence, TECENTRIQ (atezolizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.**

## 08.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
<b>CBNPC métastatique ou localement avancé : 1<sup>ère</sup> ligne</b>	
SKYSCRAPER 01	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, detiragolumab en association avec l'atezolizumab, comparée au placebo en association avec l'atezolizumab chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, non résécable ou métastatique, non précédemment traité et exprimant PD-L1 ≥ 50%.
SKYSCRAPER 06	Une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, du tiragolumab en association avec l'atezolizumab plus pemetrexed et carboplatine/cisplatine vs pembrolizumab plus pemetrexed et carboplatine/cisplatine chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé et précédemment non traité.
<b>CBNPC de stades précoces</b>	
IMPower 010	Étude de phase III, ouverte et randomisée visant à évaluer l'efficacité de l'atezolizumab vs meilleurs soins de support après une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IB-III A complètement réséqué.
IMpower 030	Une étude de phase III, en double aveugle, multicentrique et randomisée évaluant l'efficacité du traitement néoadjuvant par atezolizumab ou placebo en association avec une chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade II, III A ou III B résécable.
SKYSCRAPER 03	Étude de phase III, ouverte et randomisée de l'atezolizumab et du tiragolumab vs durvalumab chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade III, localement avancé et non résécable, n'ayant pas progressé après une radio-chimiothérapie concomitante à base de platine.
<b>CBPC</b>	
SKYSCRAPER 02	Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée comparant atezolizumab + carboplatine et étoposide avec ou sans tiragolumab chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules non traité et de stade avancé.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge actuelle du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1), chez les patients 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), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab (immunothérapie anti-PD1) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention :

- en monothérapie, chez les patients et,
- en association à la chimiothérapie :
  - o de type pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
  - o de type carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, en l'absence de contre-indication, le bévacicumab peut être associé à la bithérapie de chimiothérapies ; et l'atezolizumab peut être associé au bévacicumab + paclitaxel + carboplatine.

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine constitue une alternative en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

### **Place du médicament**

**TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie 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 de l'EGFR ni réarrangement du gène 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.**

**Les données de comparaisons indirectes fournies ne permettent pas de positionner TECENTRIQ (atezolizumab) 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 (atezolizumab), et les autres stratégies thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> 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.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► 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 05 de l'avis), notamment le pembrolizumab (en monothérapie ou associé à une chimiothérapie), qui a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule en termes de survie globale, avec un profil de tolérance acceptable.

► 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**

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC, en particulier au stade métastatique,
- de l'incidence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par TECENTRIQ (atezolizumab) au besoin identifié,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

TECENTRIQ (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (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.**

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Compte tenu**

- de la démonstration de la supériorité de TECENTRIQ (atezolizumab) 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'événements indésirables de grades 3-4, une fréquence similaire d'événements indésirables graves et une fréquence plus importante d'événements indésirables 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 ;

**la Commission de la Transparence considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie dans le 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.**

### **010.3** Population cible

La population cible de TECENTRIQ (atezolizumab) correspond aux patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (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).

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé, en 2018, à 46 363. Les CBNPC représentent 85% des types histologiques de cancer du poumon, soit 39 409 patients<sup>15</sup>.

Selon l'étude KBP-ESCAP-2020, 53% des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués au stade métastatique, soit 20 887 patients<sup>16</sup>. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, environ 40% des patients vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique, soit 7 409 patients. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne, est estimé à 28 296 patients.

En 2018, selon les données de l'Institut National du Cancer, la mutation EGFR ou la translocation ALK ont été retrouvées chez respectivement 15% et 2% des patients. Les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou ALK représentent donc 83% des patients atteints de cancer du poumon<sup>17</sup>. En supposant que cette proportion soit identique dans le CBNPC métastatique, cela correspond à 23 486 patients.

Selon l'étude KBP-ESCAP-2020, 26% des patients atteints d'un CBNPC métastatique avaient un PD-L1  $\geq$  50%, soit 6 107 patients.

**La population cible est estimée à environ 6 100 patients par an.**

## **011** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>15</sup> OPDIVO/YERVOY – Avis du 16/06/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19005\\_OPDIVO\\_YERVOY\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19005&19006.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19005_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT19005&19006.pdf) (consulté le 27/09/2021)

<sup>16</sup> Rapport KBP-ESCAP-2020 (non publié)

<sup>17</sup> INCa – Cancer du poumon : les tests de génétique somatique. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique> (consulté le 27/09/2021)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 14/06/2021 Date d'examen et d'adoption : 13/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6)  <u>TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 14 ml (CIP : 34009 550 678 9 4)
Demandeur	ROCHE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>TECENTRIQ 1200 mg</u> Date initiale (procédure centralisée) : 21 septembre 2017 Extension d'indication (CBNPC, association au bevacizumab) : 05 mars 2019 Extension d'indication (CBNPC, association nab-paclitaxel et carboplatine) : 03 septembre 2019 Extension d'indication (CBNPC, association carboplatine et étoposide) : 05 mars 2019 Extension d'indication (CHC) : 27 octobre 2020 <b>Extension d'indication du 30/04/2021 : 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 <math>\geq</math> 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou <math>\geq</math> 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)</b>  <u>TECENTRIQ 840 mg</u> Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2019 <b>Extension d'indication du 30/04/2021 : 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 <math>\geq</math> 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou <math>\geq</math> 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)</b>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
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

# 013 ANNEXE

---

## Critères de jugement secondaires dans la population TC3/IC3

	Chimiothérapie (n=98)	Atezolizumab (n=107)
<b>Survie sans progression évaluée par l'investigateur, en mois</b>		
Médiane [IC95%]	5,0 [4,2-5,7]	8,1 [6,8-11,0]
<b>Taux de réponse objective, évalué par l'investigateur</b>		
Réponse objective, n(%)	28 (29%)	41 (38%)
<b>Durée de réponse évaluée par l'investigateur, en mois</b>		
Médiane [IC95%]	6,7 [5,5-17,3]	NE [11,8-NE]