

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
30 mai 2018***Date d'examen par la Commission : 10 janvier 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 24 janvier 2018  
a fait l'objet d'une audition le 30 mai 2018.***atezolizumab****TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion****Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6)**

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	<b>L01XC (antinéoplasique, anticorps monoclonal)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1). »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint  
de l'indication concernée***

SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ en monothérapie est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>important</b> dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée ;</li> <li>- <b>insuffisant</b> dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.</li> </ul>
ASMR	<p>► Dans l'indication de l'AMM à l'exception du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+)</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- les incertitudes sur la quantité d'effet dans le sous-groupe de patients présentant une mutation EGFR,</li> <li>- le caractère ouvert de l'étude ce qui ne permet pas d'étudier les données de qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que TECENTRIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docetaxel dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.</p> <p>► Dans le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+)</p> <p>Sans objet</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au total, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, TECENTRIQ, en monothérapie, représente une alternative au nivolumab ou au pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 <math>\geq 1\%</math>) chez les patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde. En l'absence de donnée comparative, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du nivolumab ou du pembrolizumab n'est pas connue.</p> <p>Chez les patients EGFR mutés, la place de l'atezolizumab reste à étudier avec un niveau de preuve optimal.</p> <p>Chez les patients ayant un réarrangement ALK (ALK+), l'atezolizumab n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : AMM obtenue dans deux indications le 21/09/2017, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints : <ul style="list-style-type: none"><li>- d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (indication faisant l'objet du présent avis) ;</li><li>- d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine (indication non remboursable)</li></ul> (Un patient a bénéficié d'une ATU nominative en continuité d'un traitement initié aux Etats-Unis)
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
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux En attente Atezolizumab

## 02 CONTEXTE

La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) a obtenu, le 21/09/2017, une AMM dans deux indications, dans le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints :

- d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ;
- d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine.

Le présent avis concerne la demande d'inscription de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1 du RCP).

Concernant la deuxième indication validée par l'AMM, le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine, le laboratoire a retiré sa demande d'inscription au remboursement. Par conséquent, cette indication n'est pas remboursable à ce jour.

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. L'atezolizumab n'affecte pas l'interaction PD-L2/PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par PD-L2/PD-1.

Le PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) peut être exprimé sur les cellules tumorales et/ou sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« 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 (voir rubrique 5.1 du RCP), indication non remboursable.

**Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1 du RCP). »**

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

### *Durée du traitement*

Il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq jusqu'à perte du bénéfice clinique (voir rubrique 5.1 du RCP) ou survenue d'une toxicité inacceptable. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

En France, le cancer du poumon constitue le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme, ainsi que la 1<sup>ère</sup> cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France (39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France en 2012<sup>1</sup>).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue deux grands types histologiques :

- les cancers épidermoïdes (comptant pour 15 à 25% des cas) et
- les cancers non épidermoïdes (environ 75 à 85% des cas, incluant entre autres : les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge du CBNPC repose sur un traitement systémique.

La stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules métastatique<sup>2</sup> doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patients.

Avant l'arrivée des anti-PD-1, la stratégie thérapeutique du traitement du CBNPC après échec d'une chimiothérapie était comme suit : en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement ALK, chez les patients éligibles, il était recommandé de proposer une monothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendait des molécules utilisées auparavant notamment : docetaxel ou pemetrexed (uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes).

---

<sup>1</sup>INCa. Incidence et mortalité des cancers en France métropolitaine en 2012

<sup>2</sup> INCa. Cancer bronchique non à petites cellules/Référentiel national de RCP, 2015

Aujourd'hui, le traitement du CBNPC en seconde ligne métastatique repose sur l'administration d'un anti-PD-1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisée en première ligne métastatique en cas de PD-L1  $\geq$  50% (AMM récente du 27/01/2017)<sup>3</sup> :

- nivolumab ou
- pembrolizumab uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq$  1%.

Par ailleurs, en cas de mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR), présente dans environ 10% des CBNPC, après échec d'une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant l'EGFR<sup>4</sup>, le traitement préconisé est une chimiothérapie à base d'un sel de platine associée à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docetaxel et paclitaxel) ou pemetrexed.

Chez les patients atteints de CBNPC ALK+ (3,5%), l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique : crizotinib (XALKORI), ceritinib (ZYKADIA), alectinib (ALECENSA). Le crizotinib a été le premier inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK + validé en deuxième ligne et plus (AMM conditionnelle du 23/10/2012). Depuis, ces médicaments disposent d'une AMM dès la première ligne de traitement (crizotinib : 23/11/2015, ceritinib : 23/06/2017 et plus récemment alectinib : 18/12/2017).

Malgré la mise à disposition de nouvelles alternatives dont l'immunothérapie, la médiane de survie globale observée dans les études pivots est d'environ un an<sup>5,6,7</sup>. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert après échec d'une chimiothérapie au stade localement avancé ou métastatique

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Dans l'indication de l'AMM de TECENTRIQ, c'est-à-dire chez les patients préalablement traités par chimiothérapie au stade localement avancé ou métastatique, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ sont cités dans les tableaux ci-dessous.

En présence de mutations EGFR ou de réarrangement ALK, les patients doivent avoir reçu une thérapie ciblée puis une chimiothérapie. Par conséquent, les inhibiteurs de tyrosine kinase (anti-EGFR ou anti-ALK) ne sont pas considérés comme des comparateurs à ce jour.

---

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 17/05/2017 (1<sup>ère</sup> ligne métastatique)

<sup>4</sup> gefitinib (IRESSA), erlotinib (TARCEVA) ou afatinib (GIOTRIF) ou plus récemment l'osimertinib (TAGRISSO) qui dispose d'une AMM spécifiquement en cas de mutation EGFR T790M

<sup>5</sup> Herbst R.S, Baas P, Kim D.W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;387:1540-50

<sup>6</sup> Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35

<sup>7</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 ;373:1627-39

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Monochimiothérapies</b>						
<b>TAXOTERE et ses génériques (docetaxel)</b> <i>Sanofi-Aventis</i>	taxane	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.		Important	NA <sup>8</sup>	<i>Collectivités uniquement</i>
<b>ALIMTA et les spécialités à base de pemetrexed</b> <i>Lilly</i>	analogue de l'acide folique	en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure	16/03/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 2ème ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.	<i>Collectivités uniquement</i>
<b>GEMZAR et ses génériques (gemcitabine)</b> <i>Lilly</i>	Antimétabolite	traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.		Important	NA <sup>8</sup>	Oui
<b>NAVELBINE et ses génériques (vinorelbine)</b> <i>Pierre Fabre Médicament</i>	agent du fuseau	Cancer du poumon non à petites cellules		Important	NA <sup>8</sup>	Oui

<sup>8</sup> AMM antérieure au décret 1999 régissant l'ASMR

Immunothérapies			
<b>NOM DCI Laboratoire</b>	<b>OPDIVO</b> nivolumab <b>Bristol-Myers Squibb</b>	<b>KEYTRUDA</b> Pembrolizumab <b>MSD France</b>	
<b>CPT* identique</b>	Oui Anticorps monoclonal (anti-PD-1)	Oui Anticorps monoclonal (anti-PD-1)	
<b>Indication</b>	« traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type <u>épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. »  Date de l'AMM : 20/07/2015	« traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type <u>non épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. »  Date de l'AMM : 04/04/2016	« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique <u>dont les tumeurs expriment PD-L1</u> , et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. <u>Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda</u> »  Date de l'AMM : 29/07/2016
<b>Date de l'avis</b>	03/02/2016	11/01/2017	03/05/2017
<b>SMR</b>	Important	Important uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1)	Important
<b>ASMR</b>	<u>ASMR III par rapport au docetaxel</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de type <u>épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	<u>ASMR IV par rapport au docetaxel</u> dans le traitement du CBNPC de type <u>non épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure compte tenu : - des résultats d'efficacité sur la survie globale, en faveur d'OPDIVO versus docétaxel, - des limites méthodologiques relevées pour l'appréciation de la survie globale, - de l'excès de décès dans le groupe nivolumab dans les premiers 3 mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs à nivolumab.	<u>ASMR IV par rapport au docetaxel</u> dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur exprime PD-L1 (≥1%) après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda, prenant en compte : - les données de l'étude pivot ayant démontré un gain absolu en survie globale de 1,9 mois en faveur du pembrolizumab par rapport au docetaxel dans la population de l'étude, sans toutefois de gain démontré en survie sans progression, alors qu'il s'agissait d'un co-critère de jugement principal, - l'absence de donnée robuste au plan statistique permettant de conclure à l'efficacité entre les sous-groupes avec une expression de PD-L1 de 1-49% et ≥ 50%, - le caractère ouvert de l'étude qui introduit un biais de suivi pouvant avoir un impact sur les résultats, et ne permet pas d'étudier les

			données de qualité de vie.
Prise en charge	Collectivités	Collectivités	Collectivités
Résultats sur le critère principal	<p><u>Etude CheckMate-017 (CA209017) de phase III randomisée en ouvert</u> : n=272 (épidermoïde)</p> <p><b>Nivolumab 3 mg/kg (toutes les 2 sem) versus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (toutes les 3 sem)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>médiane de survie globale (critère principal / analyse intermédiaire) : 9,2 versus 6 mois HR = 0,59 IC<sub>95%</sub> [0,43-0,81]</li> </ul>	<p><u>Etude CheckMate-057 (CA209057) de phase III randomisée en ouvert</u> : n=582 (non épidermoïde)</p> <p><b>Nivolumab 3 mg/kg (toutes les 2 sem) versus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (toutes les 3 sem)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>médiane de survie globale (critère principal / analyse intermédiaire) : 12,2 versus 9,4 mois HR = 0,73 IC<sub>95%</sub> [0,59-0,89]</li> </ul>	<p><u>Etude KEYNOTE-10 de phase III randomisée en ouvert</u> : n=1 033 (épidermoïde ou non et PD-L1 ≥1%)</p> <p><b>pembrolizumab 2 mg/kg (toutes les 3 sem) versus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (toutes les 3 sem)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>médiane de survie globale (co-critère principal) : PD-L1 ≥ 1% : 10,4 versus 8,5 mois HR = 0,71 IC<sub>95%</sub> [0,58-0,88]</li> <li>PD-L1 ≥ 50%: 14,9 versus 8,2 mois HR = 0,54 IC<sub>95%</sub> [0,38-0,77]</li> <li>médiane de survie sans progression (co-critère principal) : PD-L1 ≥ 1% : 3,9 versus 4,0 mois, NS</li> <li>PD-L1 ≥ 50%: 5,2 versus 4,1 mois HR = 0,58 IC<sub>95%</sub> [0,43-0,77]</li> </ul>
Autres résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>taux de réponse : 20 versus 8,8%, p&lt;0,0083</li> <li>médiane de survie sans progression : 3,48 vs 2,83 mois</li> <li>test d'interaction NS entre l'expression PD-L1 et la survie globale ou sans progression</li> <li>arrêts de traitement pour événements indésirables : 10,7% versus 20,2%</li> <li>événements indésirables de grades 3-5 : 51,1% versus 72,9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>taux de réponse : 19,2 versus 12,48%, p=0,0246</li> <li>médiane de survie sans progression : 2,33 vs 4,21 mois, NS</li> <li>arrêts de traitement pour événements indésirables : 16,7% versus 21,6%</li> <li>événements indésirables de grades 3-4 : 33,1% versus 34%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>taux de réponse : PD-L1 ≥ 1% : 18% versus 9,3%</li> <li>PD-L1 ≥ 50%: 30,2% vs 7,9%</li> <li>arrêts de traitement pour événements indésirables : 8,3% versus 13,6%</li> <li>événements indésirables de grades 3-5 : 46,6% vs 56%</li> </ul>
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de deuxième ligne du CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure	Traitement de deuxième ligne du CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure chez des patients avec un score ECOG de 0 ou 1	Option thérapeutique en seconde ligne chez les patients adultes atteints d'un CBNPC et dont la tumeur exprime le PD-L1 (≥1%). En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue. Traitement de 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> intention (SMR)
Population cible	CBNPC de type histologique épidermoïde et en échec à une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine : <b>2 400 patients par an</b>	CBNPC de type histologique non épidermoïde, localement avancé ou métastatique éligibles à un traitement après échec d'une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine : <b>6 à 8 000 patients</b> La sous population des patients dont la tumeur mutation EGFR ou une translocation ALK relève d'une thérapie ciblée spécifique en seconde ligne et ne sont donc pas candidats à ce traitement (n=900 à 1 200).	CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (≥1%), et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure : <ul style="list-style-type: none"> <li>1 463 patients mutés EGFR ou ALK éligibles à KEYTRUDA à partir de la troisième ligne de traitement</li> <li>5 400 patients non mutés EGFR ou ALK éligibles à KEYTRUDA à partir de la deuxième ligne de traitement,</li> </ul> <b>soit au total environ 6 800 patients par an.</b>

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

### ► Conclusion

A la date de réalisation des études de TECENTRIQ<sup>9</sup>, les monochimiothérapies étaient des comparateurs cliniquement pertinents après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.

Aujourd'hui, pour les patients qui ne reçoivent pas le pembrolizumab en première ligne métastatique en cas de PD-L1  $\geq$  50%, les comparateurs cliniquement pertinents dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure sont les immunothérapies :

- OPDIVO (nivolumab) quelle que soit l'expression PD-L1 ou
- KEYTRUDA (pembrolizumab) chez les patients ayant une tumeur avec expression du PD-L1  $\geq$  1%.

Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces immunothérapies.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Non applicable.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni trois études :

- deux études comparatives versus docetaxel :
  - une étude pivot de phase III : OAK
  - une étude de phase II : POPLAR
- une étude non comparative de phase II (BIRCH) qui ne sera donc pas détaillée ci-après car elle ne permet pas de juger de l'apport thérapeutique du fait du caractère non comparatif.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude de phase II randomisée POPLAR<sup>10</sup> (GO28753)

Cette étude ouverte, de phase II, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'atezolizumab versus le doctaxel 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 randomisation (1:1) a été stratifiée selon le statut d'expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires (c'est-à-dire dans 4 catégories distinctes : IC0, IC1, IC2 et IC3), le nombre de chimiothérapies antérieures (1 ou 2) et l'histologie (épidermoïde versus non épidermoïde).

Au total, à partir du 05/08/2013, 287 patients ont été randomisés pour recevoir :

<sup>9</sup> Pour l'étude pivot OAK de phase III, les inclusions des 1 225 patients ont eu lieu entre le 11/03/2014 et le 29/04/2015.

<sup>10</sup> Fehrenbacher, L. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet Lond. Engl. 2016;387, 1837:18-46

- l'atezolizumab : 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique (maintien du traitement possible après progression radiologique en cas de maintien du bénéfice clinique) (n=144) ou
- le docétaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie (n=143).

Les patients étaient majoritairement d'origine caucasienne (78,7%), de sexe masculin (58,9%), avec une moyenne d'âge de 62 ans et un score de performance ECOG 1 (68,0%). La majorité des patients avait un antécédent tabagique (64,5% étaient des anciens fumeurs et 16,0% étaient fumeurs).

Dans cette étude, les patients ont été recrutés quel que soit leur niveau d'expression de PD-L1. La majorité des patients était IC0 (44,1% docétaxel versus 43,1% atezolizumab) ou IC1 (37,8% versus 36,8%). La proportion de patients TC0 était supérieure dans le groupe atezolizumab (66,7%) par rapport au groupe docétaxel (57,3%), contrairement au niveau d'expression TC2 (9,7% versus 17,5%).

A la date du 08/05/2015, avec une durée médiane de suivi de 14,8 mois dans le groupe atezolizumab et de 15,7 mois dans le groupe docétaxel, quel que soit le niveau d'expression de PL-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<sub>95%</sub> [0,53 - 0,99], p=0,0404 inférieur au seuil fixé à 4,88% (compte tenu de la réalisation d'analyses intermédiaires).

Aucune méthode pour prendre en compte l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses n'a été prévue pour les critères secondaires. Par conséquent, les résultats ne sont présentés qu'à titre informatif.

L'ORR a été de 15,3% vs 14,7% et la DOR médiane a été de 18,6 mois vs 7,2 mois pour l'atezolizumab vs le docétaxel.

### 8.1.2 Etude de phase III OAK (GO28915)<sup>11</sup>

Référence	Etude OAK de phase III, ouverte, randomisée, multicentrique dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'atezolizumab par rapport au docétaxel, chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules après un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine
Type de l'étude	<p>Etude de phase III, ouverte, randomisée, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'atezolizumab par rapport au docétaxel en termes de survie globale chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, de type épidermoïde et non-épidermoïde dont la maladie a progressé pendant ou après une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients EGFR ou ALK positifs devaient avoir en plus reçu un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase approprié.</p> <p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) afin d'être traités soit par atezolizumab 1200 mg (IV), soit par docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (IV).</p> <p style="text-align: right;">Figure : schéma de l'étude</p>

<sup>11</sup> Rittmeyer A., Barlesi F. Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet 2017, 389 : 255-265 ()

	<p>Patients atteints d'un CBNPC, ayant préalablement reçu une 1<sup>ère</sup> chimiothérapie à base de sels de platine</p>	<p>Stratification:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Expression PD-L1 (4 catégories: IC0, IC1, IC2 et IC3)</li> <li>- Chimiothérapies antérieures (1 versus 2)</li> <li>- Histologie (non épidermoïde versus épidermoïde)</li> </ul>	<p>Atezolizumab 1 200 mg toutes les 3 semaines</p> <p>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines</p> <p>Randomisation (1:1); pas de cross over</p> <p>Jusqu'à perte du bénéfice clinique*</p> <p>Jusqu'à progression de la maladie</p>
<b>Date et durée de l'étude</b>	Premier patient randomisé : 11 mars 2014, dernier patient randomisé : 29 avril 2015 Analyse principale: 7 juillet 2016		
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	194 centres répartis dans 31 pays dont la France : 20 centres (114 patients)		
<b>Objectif principal</b>	L'objectif principal était d'évaluer l'amélioration de la survie globale sous traitement par atezolizumab par rapport au traitement par docetaxel, chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé pendant ou après une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.		
<b>Parmi les critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de 18 ans ou plus ayant un CBNPC de stade IIIB ou de stade IV, quel que soit le type histologique, confirmé histologiquement ou cytologiquement ;</li> <li>- Echantillon tumoral représentatif disponible ;</li> <li>- Progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou rechute dans les 6 mois suivant une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante à base de sels de platine. A noter que chez les patients EGFR ou ALK positifs, une progression pendant ou après un traitement par inhibiteur des tyrosines kinases approprié devait être documentée ainsi qu'une progression sous une chimiothérapie à base de sels de platine ;</li> <li>- Maladie mesurable, définie par les critères RECIST v1.1</li> <li>- Score de performance ECOG 0 ou 1</li> <li>- Espérance de vie supérieure ou égale à 12 semaines</li> <li>- Valeurs hématologiques normales (obtenues dans les 14 jours précédant le premier jour de traitement) : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Nombre absolu de neutrophiles <math>\geq 1\,500</math> cellules/<math>\mu\text{L}</math>, globules blancs <math>&gt; 2\,500/\mu\text{L}</math>, lymphocytes <math>\geq 500/\mu\text{L}</math>, plaquettes <math>\geq 100\,000/\mu\text{L}</math>, hémoglobine <math>\geq 9,0</math> g/dL ;</li> <li>o ASAT et ALAT <math>\leq 2,5</math> fois la valeur supérieure normale (ULN) et phosphatases alcalines dans les limites normales, ou ASAT et ALAT <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> et phosphatases alcalines <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math> ;</li> <li>o Bilirubinémie <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> ;</li> <li>o INR (International Normalised Ratio) et TCA (temps de céphaline activée) <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> ;</li> <li>o Clairance de la créatinine <math>\geq 30</math> mL/min.</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Parmi les critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Métastases du SNC (système nerveux central), actives ou non traitées ;</li> <li>- Compression médullaire non traitée par chirurgie et/ou radiation, ou non stable pendant au moins 2 semaines avant randomisation ;</li> <li>- Leptoméningées ;</li> <li>- Effusion pleurale non contrôlée, effusion péricardique, ou ascites requérant des drainages successifs (une fois par mois ou plus) ;</li> <li>- Douleur liée à la tumeur non contrôlée ;</li> <li>- Hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique requérant l'utilisation de biphosphonates ou du denosumab ;</li> <li>- Antécédent d'un néoplasme autre que le CBNPC dans les 5 ans précédant le premier jour du premier cycle de traitement par atezolizumab</li> <li>- Historique d'allergie sévère, anaphylactique, ou autre réaction d'hypersensibilité liée aux anticorps chimériques ou humains, ou bien liée aux protéines de fusion ;</li> <li>- Hypersensibilité connue ou allergie aux produits biopharmaceutiques produits de cellules ovariennes de hamster chinois ou à d'autres composants de l'atezolizumab ;</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historique de maladie auto-immune ;</li> <li>- Historique de fibrose idiopathique pulmonaire ;</li> <li>- Albuminémie &lt; 2,5 g/dL ;</li> <li>- Séropositivité VIH (suite à l'amendement du 10/02/2014), hépatite B active ou hépatite C, tuberculose active,</li> <li>- Infections sévères dans les 4 semaines précédant le premier jour du premier cycle de traitement ; signes et symptômes d'infection ou traitement antibiotique (oral ou IV) dans les 2 semaines précédant le premier jour du premier cycle de traitement ;</li> <li>- Maladie cardiovasculaire significative, procédure chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant le premier jour du premier cycle de traitement ;</li> <li>- Antécédent de transplantation d'organe solide ou de greffe de moelle osseuse ;</li> <li>- Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant le premier jour du premier cycle de traitement ;</li> <li>- critère d'exclusion ajouté suite à l'amendement du 05/08/2014: patients ayant un statut d'expression PD-L1 défini à partir d'autres essais cliniques, afin d'assurer une distribution naturelle de la prévalence des niveaux d'expression PD-L1. Tous les « PD-L1 positif » ont été reformulés par « statut PD-L1 élevé ou modéré (IHC 2/3) » et tous les « PD-L1 négatif » ont été reformulés par « pas de statut ou faible statut PD-L1 (IHC 0/1) ».</li> </ul>
<b>Produits à l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>atezolizumab</b> : 1 200 mg toutes les 3 semaines par injection intraveineuse (cycle de 21 ± 2 jours) jusqu'à perte du bénéfice clinique (maintien du traitement possible même après progression radiologique) ou toxicité inacceptable. Aucune modification de dose n'était autorisée. Suite à l'amendement du 05/08/2014, la durée de traitement d'atezolizumab a été modifiée pour que les patients puissent être traités jusqu'à perte du bénéfice clinique, défini suivant les critères ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de symptômes et de signes (incluant une détérioration des paramètres biologiques [p. ex., hypercalcémie nouvelle ou s'aggravant]) indiquant sans équivoque une progression de la maladie</li> <li>- absence de déclin du statut de performance ECOG</li> <li>- absence de progression tumorale au niveau des sites anatomiques critiques (p. ex., atteinte leptoméningée) ne pouvant être facilement traitée et stabilisée par les interventions médicales autorisées par le protocole avant la prochaine administration</li> <li>- preuve d'un bénéfice clinique évalué par l'investigateur.</li> </ul> </li> <li>- <b>docetaxel</b> : 75 mg/m<sup>2</sup>, toutes les 3 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des modifications de dose étaient autorisées selon l'AMM locale. Après le cut-off du 7 juillet 2016, le <u>cross-over a été autorisé</u> (amendement du 7/12/2016)<sup>12</sup>.</li> </ul>
<b>Stratification de la randomisation</b>	<p>La randomisation (selon un ratio 1:1) était stratifiée selon les critères (à l'inclusion) suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- statut PD-L1<sup>13</sup> sur cellules immunitaires (IC)<sup>14</sup> (c'est-à-dire dans 4 catégories distinctes : IC0, IC1, IC2 et IC3),</li> <li>- nombre de chimiothérapies antérieures (1 ou 2 chimiothérapies),</li> <li>- type histologique du CBNPC (non épidermoïde ou épidermoïde).</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>survie globale</b> définie comme le délai entre le jour de la randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues, évaluée dans deux co-populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- population primaire (N=850) et</li> <li>- sous-groupe IC1/2/3 ou TC1/2/3 (PD-L1 ≥ 1%), cf. « taille de l'échantillon ».</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Il n'y a pas eu de procédure spécifique pour contrôler l'inflation du risque alpha pour les critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>survie sans progression</b> (PFS : Progression Free Survival) : intervalle de temps entre la randomisation et la date de la première progression de la maladie documentée, selon les critères RECIST v1.1, ou la date du décès du patient</li> <li>- <b>taux de réponse objective</b> (ORR) selon les critères RECIST v1.1 : proportion de patients ayant eu une réponse complète ou partielle ;</li> <li>- <b>durée de la réponse</b> (DOR : Duration Of Response) : intervalle de temps entre la première réponse documentée (réponse partielle ou complète) et la première progression de la maladie</li> </ul>

<sup>12</sup> La possibilité de cross-over a été ajoutée en raison de l'amélioration de la survie globale observée dans le bras atezolizumab au moment de la première analyse d'OAK et de l'autorisation sur le marché de TECENTRIQ aux Etats-Unis dans la même indication. Le cross-over a été par conséquent inclus avec pour objectif de donner la possibilité de recevoir un traitement par atezolizumab pour tous les patients inclus dans l'étude (et ayant les critères d'éligibilité au cross-over).

<sup>13</sup> Les échantillons de tumeurs des patients éligibles ont été testés (test centralisé) prospectivement pour l'expression de PD-L1 par la méthode VENTANA PD-L1 (SP142).

<sup>14</sup> Cf annexe

documentée, ou la date du décès du patient. Les comparaisons de DOR entre les groupes de traitement docetaxel et atezolizumab étaient descriptives.

Une inclusion de 850 patients était initialement planifiée, afin de disposer d'environ 255 patients avec un statut PD-L1 IC2/3 et 425 patients avec un statut PD-L1 IC1/2/3.

Suite aux amendements du 02/12/2014 et du 28/01/2016 :

Les analyses par sous-groupes d'expression PD-L1 ont été intégrées dans le protocole pour inclure l'expression PD-L1 sur les cellules tumorales (TCs)<sup>14</sup>.

Avec l'émergence de données externes à cette étude (dont les résultats intermédiaires de l'étude POPLAR), la taille de l'échantillon est ainsi passée de 850 à environ 1100 patients (jusqu'à 1300 patients au maximum), pour atteindre 220 patients ayant un statut PD-L1 TC3 ou IC3 (sur la base d'une prévalence de 20% des sous-groupes TC3 ou IC3).

La partie statistique a également été amendée pour changer la procédure relative au taux d'erreur de type I (cf figure 1).

Malgré cette augmentation du nombre total d'inclusions, l'analyse principale de la survie globale a été maintenue aux 850 premiers patients randomisés, comme initialement prévu par le protocole. Ces 850 patients ont constitué la « Population Primaire (PPA) », et l'analyse principale portant sur cette PPA a été réalisée au temps « PAT (Primary Analysis Time) ».

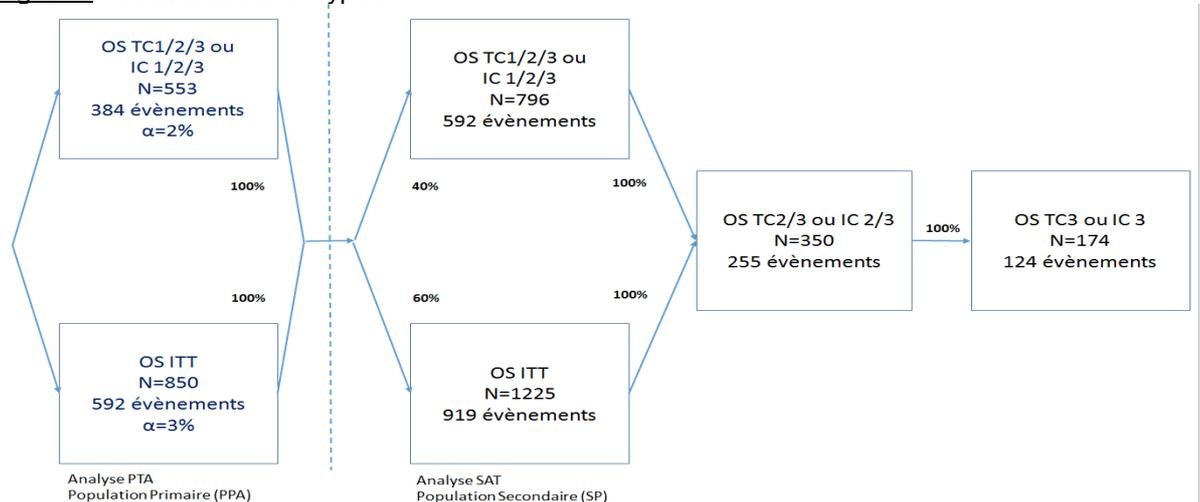
Si l'hypothèse nulle était rejetée dans au moins une des populations co-principales (PPA et TC1/2/3 ou IC1/2/3) de l'analyse au PAT, une analyse sur la « Population Secondaire (SP) » était conduite sur l'ensemble des 1 225 patients randomisés, au temps « SAT » (Second Analysis Time).

Pour contrôler le taux d'erreur de type I de l'évaluation de la survie globale, le risque alpha a été divisé entre la population ITT (risque alpha bilatéral de 3%) et la population du sous-groupe TC1/2/3 ou IC1/2/3 (risque alpha bilatéral de 2%) de la population PPA (850 premiers patients randomisés) au moment PAT.

En fonction des résultats des comparaisons sur le critère principal, la survie globale, dans la population principale (comprenant à la fois ITT et TC1/2/3 ou IC1/2/3), le risque alpha résiduel était reporté, selon une séquence hiérarchique, à la population secondaire (1 225 patients randomisés, avec répartition de l'alpha entre les populations ITT et IC1/2/3 ou TC1/2/3), puis aux sous-groupes en fonction des statuts PD-L1, au temps SAT.

**Taille de l'échantillon**

Figure 1 : Taux d'erreur de type I



Les estimations du nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité en termes de survie globale ont été basées sur les hypothèses suivantes :

- temps de survenue des événements distribués exponentiellement ;
- taux de sorties d'étude à 24 mois, pour les deux groupes de traitement, estimé à 7,5% ;
- une puissance de plus de 95% pour l'analyse principale de la survie globale dans les 2 populations co-principales ITT, une puissance supérieure à 80% pour l'analyse secondaire de la survie globale pour la population ITT, les sous-groupes TC1/2/3 ou IC1/2/3, TC2/3 ou IC2/3, TC3 ou IC3 de la population SP (conduite sur l'ensemble des 1 225 patients randomisés).
- une médiane de survie de 10 mois dans le groupe de traitement docetaxel pour la population PPA et dans les sous-groupes relatifs au niveau d'expression PD-L1 ;
- un taux de prévalence de 65% pour les patients TC1/2/3 ou IC1/2/3.

<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Méthode d'analyse statistique du critère d'efficacité principal : survie globale</b></p> <p>Les comparaisons ont été réalisées selon un test logrank stratifié (expression du statut PD-L1, nombre de chimiothérapies antérieures, type histologique).</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie globale médiane pour chaque groupe de traitement et pour la construction des courbes de survie. La méthodologie de Brookmeyer-Crowley a été utilisée dans le calcul de l'intervalle de confiance à 95% pour la survie globale médiane de chaque groupe de traitement.</p> <p>Le Hazard ratio (HR) a été estimé en utilisant un modèle de régression de Cox stratifié, sur les mêmes variables que celles utilisées pour le test logrank, incluant les IC<sub>95%</sub>.</p> <p>Un Hazard ratio non stratifié a aussi été estimé pour la population ITT et les sous-groupes par statut PD-L1.</p> <p>Par ailleurs, les critères de censure pour cette analyse étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de décès rapporté : les données des patients non décédés au moment de l'analyse ont été censurées à la dernière date connue de leur existence.</li> <li>- informations post-randomisation manquantes : données censurées à la date de randomisation + 1 jour.</li> </ul>
	<p><b>Méthode d'analyse statistique des critères d'efficacité secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- survie sans progression (PFS) : même méthodologie que pour la survie globale</li> <li>- taux de réponse objective (ORR) : test stratifié de Mantel-Haenszel.</li> <li>- durée de la Réponse (DOR) : les DOR ont été calculées selon la méthodologie de Kaplan-Meier.</li> </ul> <p>Il n'y a pas eu de procédure spécifique pour contrôler l'inflation du risque alpha pour les critères secondaires.</p> <p>Par ailleurs, les critères de censure pour cette analyse étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concernant la survie sans progression, les données relatives aux patients en vie, sans progression de la maladie ont été censurées de l'analyse au moment de la dernière évaluation. Les données relatives aux patients dont les informations post-randomisation étaient manquantes ont été censurées à la date de randomisation + 1 jour. Enfin, les données relatives aux patients ayant manqué aux moins deux visites antérieures à l'évaluation de la PFS ont été censurées à la dernière évaluation de la tumeur antérieure aux visites manquantes.</li> <li>- Concernant la durée de la réponse, les données relatives aux patients en vie, sans progression de la maladie ont été censurées de l'analyse au moment de la dernière évaluation.</li> </ul>

### Résultats :

Les résultats décrits ci-après sont ceux disponibles dans la population primaire (correspondant aux 850 premiers patients randomisés). Le rapport final portant sur l'ensemble des 1 225 patients inclus est attendu début 2019.

#### ► Caractéristiques des patients et de la maladie dans la population primaire (N=850)

Entre le 11/03/2014 et le 28/11/2014, 850 patients ont été inclus. L'âge médian des patients était de 64 ans. Ils étaient majoritairement de sexe masculin (61,2%) et d'origine caucasienne (70%). Près de deux tiers des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (62,9%), et 37,1% un score ECOG de 0. La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (82%).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients**

Etude OAK	Docetaxel N=425	Atezolizumab N=425	Total N=850
<b>Age (années)</b>			
Moyenne	63,3	63,1	63,2
Médiane	64,0	63,0	64
<65 ans	218 (51,3%)	235 (55,3%)	453 (53,3%)
≥ 65 ans	207 (48,7%)	190 (44,7%)	397 (46,7%)
<b>Sexe (n, %)</b>			
Masculin	259 (60,9%)	261 (61,4%)	520 (61,2%)
Féminin	166 (39,1%)	164 (38,6%)	330 (38,8%)
<b>Origine ethnique</b>			
Caucasienne	296 (70%)	302 (71%)	598 (70,4%)
Asiatique	95 (22%)	85 (20%)	180 (21,2%)
Africaine/Afro-américaine	11 (3%)	5 (1%)	16 (1,9%)
Autre	9 (2%)	13 (3%)	22 (2,6%)

Inconnue	14 (3%)	20 (5%)	34 (4%)
<b>Antécédents tabagiques</b>			
Non-fumeur	72 (16,9%)	84 (19,8%)	156 (18,4%)
Fumeur	67 (15,8%)	59 (13,9%)	126 (14,8%)
Ancien fumeur	286 (67,3%)	282 (66,4%)	568 (66,8%)
<b>Score de performance ECOG</b>			
0	160 (37,6%)	155 (36,5%)	315 (37,1%)
1	265 (62,4%)	270 (62,4%)	535 (62,9%)

La majorité des patients avait un CBNPC métastatique (95,5%) et de type non épidermoïde (73,9%). Il convient de noter que 10% des patients avaient une mutation connue de l'EGFR et 0,2% des réarrangements du gène ALK connus. Environ 10% des patients avaient des métastases cérébrales à l'inclusion. Environ la moitié des patients avaient un niveau d'expression PD-L1 IC0<sup>15</sup> (50,5% ; TC 0 : 69,4%) et un tiers IC1<sup>16</sup> (35,3% ; TC1 : 9,3%).

**Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie**

Etude OAK	Docetaxel N=425	Atezolizumab N=425	Total N=850
<b>Histologie</b>			
Non épidermoïde	315 (74,1%)	313 (73,6%)	628 (73,9%)
Epidermoïde	110 (25,9%)	112 (26,4%)	222 (26,1%)
<b>Statut mutationnel EGFR</b>			
Positif	43 (10,1%)	42 (9,9%)	85 (10%)
Négatif	310 (72,9%)	318 (74,8%)	628 (73,9%)
Inconnu	72 (16,9%)	65 (15,3%)	137 (16,1%)
<b>Statut mutationnel ALK</b>			
Positif	0	2 (0,5%)	0,2%
Négatif	201 (47,3%)	223 (52,5%)	424 (49,9%)
Inconnu	224 (52,7%)	200 (47,1%)	424 (49,9%)
<b>Stade actuel de la maladie</b>			
Localement avancé	19 (4,5%)	29 (6,8%)	48 (5,6%)
Métastatique	406 (95,5%)	396 (93,2%)	802 (94,4%)
<b>Ancienneté de la maladie (mois)</b>			
Moyenne	20,06	21,04	20,55
Médiane	13,01	13,96	13,40
<b>Principaux sites métastatiques</b>			
Foie	94 (22,1%)	83 (19,5%)	177 (20,8%)
Os	133 (31,3%)	135 (31,8%)	268 (31,5%)
Cerveau	47 (11,1%)	38 (8,9%)	85 (10,0%)
Poumon	391 (92%)	386 (90,8%)	777 (91,4%)
Pleural	96 (22,6%)	84 (19,8%)	180 (21,2%)
Ganglions lymphatiques	291 (68,5%)	277 (65,2%)	568 (66,8%)
<b>Niveau d'expression PD-L1</b>			
TC0 et IC0	199 (46,8%)	180 (42,4%)	379 (44,6%)
TC1/2/3 ou IC1/2/3	222 (52,2%)	241 (56,7%)	463 (54,5%)
TC2/3 ou IC2/3	136 (32,0%)	129 (30,4%)	265 (31,2%)
TC3 ou IC3	65 (15,3%)	72 (16,9%)	137 (16,1%)

La majorité des patients (75,3%) avaient reçu une ligne de chimiothérapie antérieure à base de platine au stade localement avancé ou métastatique, cf tableau 3.

<sup>15</sup> IC0 : Pas d'expression PD-L1 OU expression PD-L1 avec une couverture des cellules immunitaires < 1% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)

<sup>16</sup> Expression PD-L1 avec une couverture des cellules immunitaires comprise entre ≥1% et < 5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)

**Tableau 3 : Traitements antérieurs en fonction du stade de la maladie**

Traitements antérieurs selon le stade de la maladie	Docetaxel N=425	Atezolizumab N=425	Total N=850
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement antérieur	424 (99,8%)	425 (100,0%)	849 (99,9%)
Nombre de thérapies antérieures			
1	320 (75,3%)	320 (75,3%)	640 (75,3%)
2	105 (24,7%)	105 (24,7%)	210 (24,7%)
<b>METASTATIQUE</b>			
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement antérieur au stade métastatique	370 (87,1%)	385 (90,6%)	755 (88,8%)
Carboplatine	224 (52,7%)	229 (53,9%)	453 (53,3%)
Pemetrexed	195 (45,9%)	210 (49,4%)	405 (47,6%)
Cisplatine	153 (36,0%)	167 (39,3%)	320 (37,6%)
Paclitaxel	85 (20,0%)	110 (25,9%)	195 (22,9%)
Gemcitabine	90 (21,2%)	77 (18,1%)	167 (19,6%)
Bevacizumab	56 (13,2%)	69 (16,2%)	125 (14,7%)
Erlotinib	44 (10,4%)	41 (9,6%)	85 (10,0%)
<b>ADJUVANT/NEO-ADJUVANT</b>			
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement antérieur au stade adjuvant/neo-adjuvant	103 (24,2%)	97 (22,8%)	200 (23,5%)
Cisplatine	72 (16,9%)	67 (15,8%)	139 (16,4%)
<b>ENTRETIEN</b>			
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement de maintenance antérieur	67 (15,8%)	80 (18,8%)	147 (17,3%)
Pemetrexed	51 (12,0%)	49 (11,5%)	100 (11,8%)

**► Résultats sur le critère principal : survie globale dans les 2 populations co-principales**

- Population primaire constituée des 850 premiers patients randomisés (850/1 250)

A la date du 7 juillet 2016, avec un suivi médian d'environ 21 mois, la médiane de survie globale a été de 13,8 mois IC<sub>95%</sub> [11,8 - 15,7] dans le groupe atezolizumab *versus* 9,6 mois IC<sub>95%</sub> [8,6 ; 11,2] dans le groupe docetaxel, soit un gain en valeur absolue de 4,2 mois, HR=0,73 IC<sub>95%</sub> [0,62 ; 0,87] ; logrank stratifié p = 0,0003, inférieur au seuil fixé à 3%.

- Population (co-principale) correspondant à la sous-population de patients ayant une expression PD-L1 IC1/2/3 ou TC1/2/3 (≥ 1%) (463 patients parmi les 850 premiers patients randomisés)

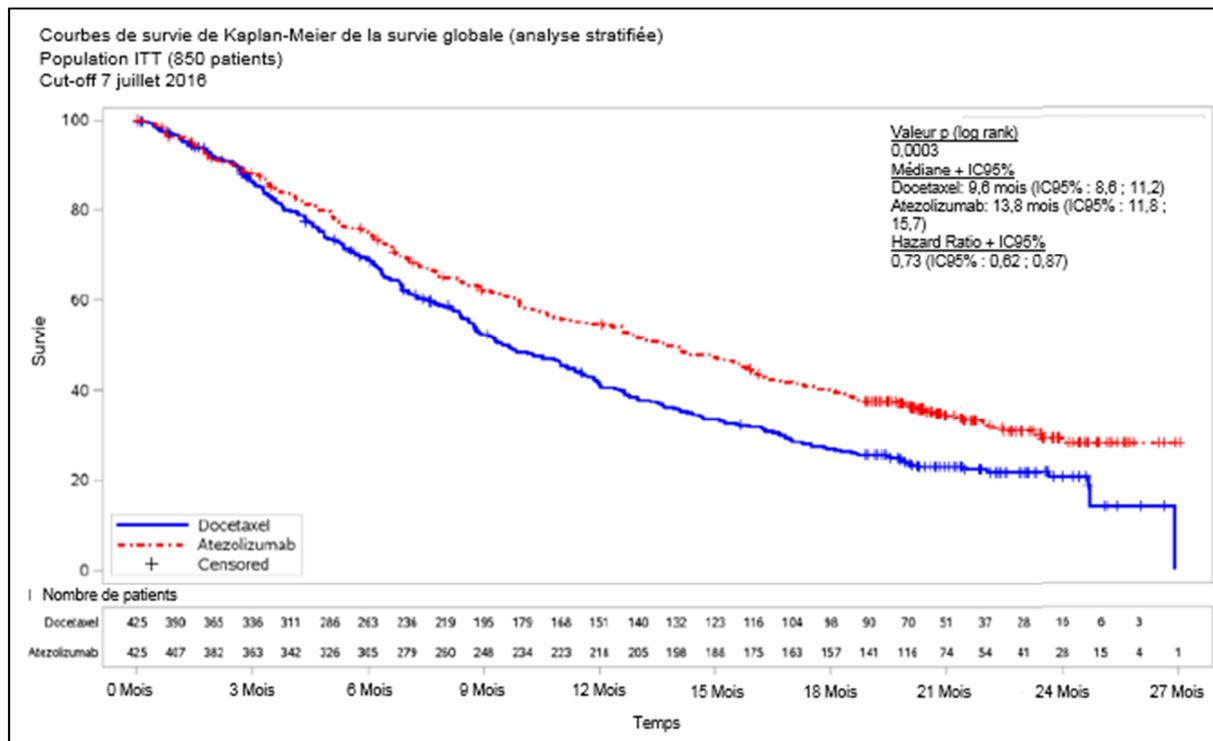
A la date du 7 juillet 2016, la médiane de survie globale a été de 15,7 mois IC<sub>95%</sub> [12,6 ; 18,0] dans le groupe atezolizumab *versus* 10,3 mois IC<sub>95%</sub> [8,8 ; 12,0] dans le groupe docetaxel, soit un gain en valeur absolue de 5,4 mois, HR=0,74 IC<sub>95%</sub> [0,58 ; 0,93] ; logrank stratifié p = 0,0102, inférieur au seuil fixé à 2%.

**Tableau 4 : Survie globale : populations co-principales (au 07/07/2016)**

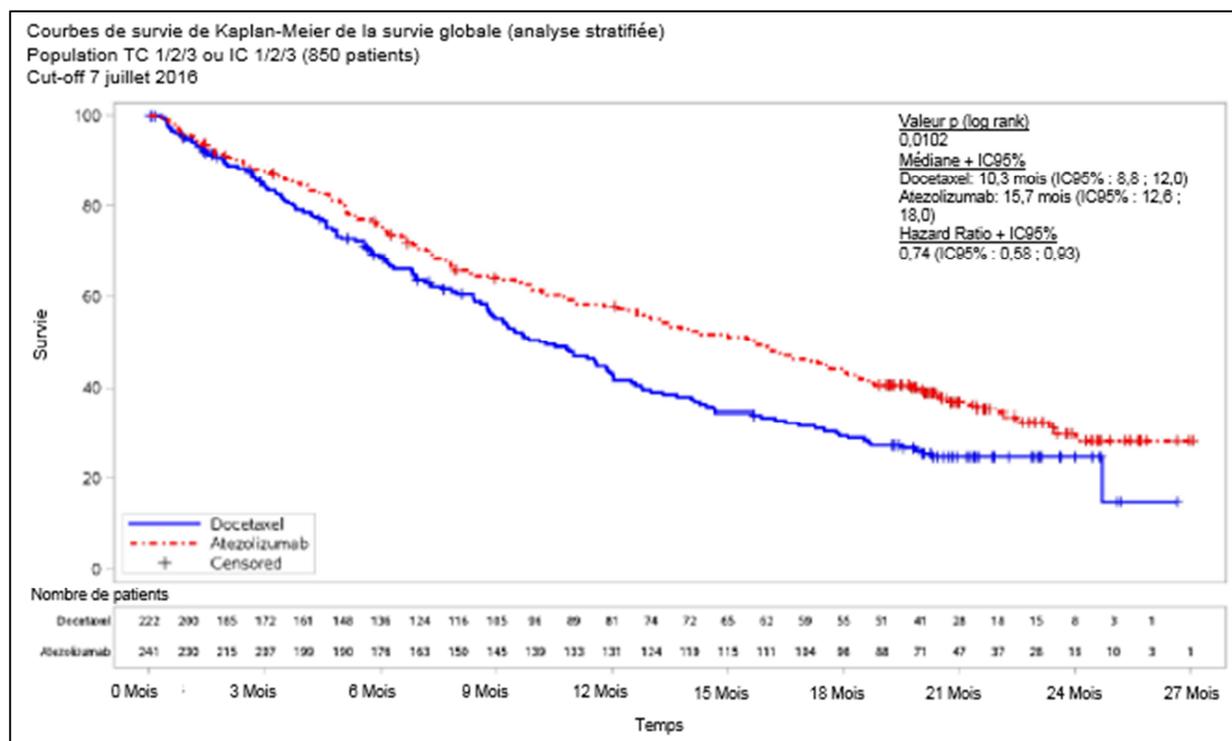
Etude OAK	<u>Population co-principale primaire (PPA)</u> N=850		<u>Population co-principale : Sous-groupe TC1/2/3 ou IC 1/2/3 (≥ 1%)</u> N=463	
	Docetaxel N=425	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=222	Atezolizumab N=241
Patients avec événement (décès) (%)	298 (70,1%)	271 (63,8%)	149 (67,1%)	151 (62,7%)
Survie globale (mois)				
Médiane	9,6	13,8	10,3	15,7
IC <sub>95%</sub>	[8,6 ; 11,2]	[11,8 ; 15,7]	[8,8 ; 12,0]	[12,6 ; 18,0]

Analyse stratifiée		
Hazard Ratio	0,73	0,74
IC <sub>95%</sub>	[0,62 ; 0,87]	[0,58 ; 0,93]
Valeur p (log-rank)	0,0003 (< seuil 3%)	0,0102 (< seuil 2%)

**Figure 2 : courbes de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population (co-principale) primaire (PPA), N=850**



**Figure 3 : courbes de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population (co-principale) correspondant à la sous-population de patients ayant une expression PD-L1 IC1/2/3 ou TC1/2/3 (≥ 1%) (N=463)**



## Autres résultats sur la survie globale

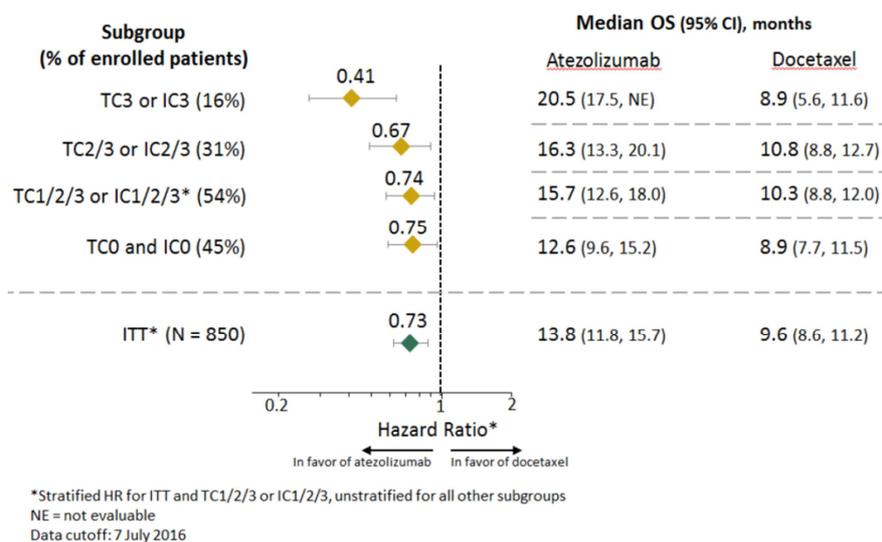
- Les résultats exploratoires sur la survie globale en fonction de l'expression de PD-L1 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Il est rappelé que le plan d'analyse statistique (avec gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses) prévoyait l'analyse des sous-groupes suivants : TC1/2/3 ou IC1/2/3 (cf. résultats sur le critère principal), TC2/3 ou IC2/3 et TC3 ou IC3 parmi les 1 250 patients randomisés (résultats non disponibles, prévus début 2019).

**Tableau 5** : seuils retenus pour l'évaluation de l'expression PD-L1 et effectifs correspondants (cf. annexe)

		Docetaxel N=425	Atezolizumab N=425	Total N=850
TC3 ou IC3	TC ≥ 50% ou IC ≥ 10%	65 (15,3%)	72 (16,9%)	137 (16,1%)
TC2/3 ou IC2/3	TC ou IC ≥ 5%	136 (32,0%)	129 (30,4%)	265 (31,2%)
TC1/2/3 ou IC1/2/3	TC ou IC ≥ 1%	222 (52,2%)	241 (56,7%)	463 (54,5%)
TC0 et IC0	TC ou IC < 1%	199 (46,8%)	180 (42,4%)	379 (44,6%)

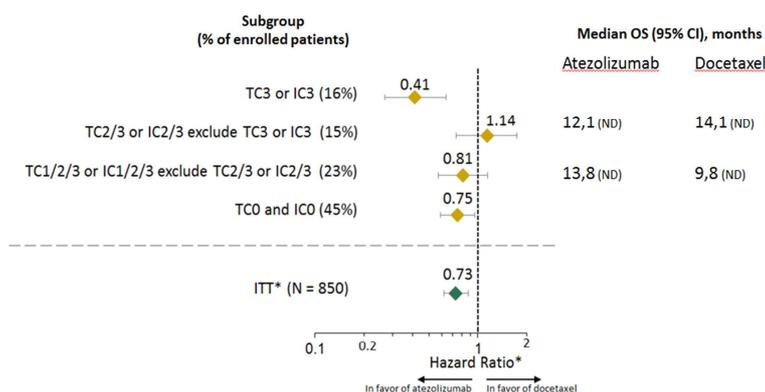
**Figure 4** : Forest Plots de la survie globale selon le niveau d'expression PD-L1



Afin d'évaluer la contribution, dans les résultats obtenus pour la survie globale, du sous-groupe TC3 ou IC3 chez les patients TC2/3 ou IC2/3 et celle du sous-groupe TC2/3 ou IC2/3 chez les patients TC1/2/3 ou IC1/2/3, deux sous-groupes ont été analysés :

- TC2/3 ou IC2/3 avec exclusion de TC3 ou IC3 : la médiane de survie globale n'a pas différé entre les 2 groupes : 12,1 mois dans le groupe atezolizumab *versus* 14,1 mois dans le groupe docetaxel,  $HR_{\text{stratifié}}=1,14$  IC<sub>95%</sub> [0,74 ; 1,73] ;
- TC1/2/3 ou IC1/2/3 avec exclusion de TC2/3 ou IC2/3 : la médiane de survie globale a été de 13,8 mois dans le groupe atezolizumab *versus* 9,8 mois dans le groupe docetaxel,  $HR_{\text{stratifié}}=0,81$  IC<sub>95%</sub> [0,57 ; 1,15].

**Figure 5 : Forest Plots de la survie globale selon le niveau d'expression PD-L1 avec exclusion de TC3 ou IC3 ou de TC2/3 ou IC2/3**



\*Stratified HR for ITT, unstratified for all other subgroups  
Data cutoff: 7 July 2016

Au regard de ces analyses exploratoires, des incertitudes existent sur la relation entre l'effet du traitement sur la survie globale en fonction des seuils d'expression de PD-L1.

- Parmi les analyses en sous-groupes (cf. résultats ci-dessous), il convient de souligner que chez les patients ayant des mutations de l'EGFR (N=85/850), la médiane de survie globale n'a pas différé entre les 2 groupes, elle a été de :
  - 10,5 mois dans le groupe atezolizumab
  - 16,2 mois dans le groupe docetaxel, avec un HR=1,24 IC<sub>95%</sub> [0,71 ; 2,18].

Toutefois, dans le cadre d'une étude concluante sur le critère principal, il n'est pas possible de conclure formellement à l'absence de bénéfice de l'atezolizumab sur la base d'une analyse en sous-groupe, compte tenu des limites méthodologiques inhérentes aux analyses non prévues dans le plan d'analyse statistique.

Dans la mesure où seuls 2 patients avec mutation ALK+ ont été inclus (dans le groupe atezolizumab), aucune analyse en sous-groupe n'est disponible en fonction de cette mutation.

**Tableau 6 : analyses en sous-groupes**

étude OAK	Docetaxel N=425	Atezolizumab N=425
<b>Epidermoïde (N=222/850 ou 26,1%)</b>	<b>N=110</b>	<b>N=112</b>
Patients avec un événement (%)	90 (81,8%)	81 (72,3%)
Survie médiane (mois)	7,7	8,9
HR <sub>non stratifié</sub> (IC <sub>95%</sub> )	0,73 [0,54 ; 0,98]	
<b>Non épidermoïde (N=628/850 ou 73,9%)</b>	<b>N=315</b>	<b>N=313</b>
Patients avec un événement (%)	208 (66,0%)	190 (60,7%)
Survie médiane (mois)	11,2	15,6
HR <sub>non stratifié</sub> (IC <sub>95%</sub> )	0,73 [0,60 ; 0,89]	
<b>Statut mutationnel EGFR positif (N=85/850 ou 10%)</b>	<b>N=43</b>	<b>N=42</b>
Patients avec un événement (%)	23	26
Survie médiane (mois)	16,2	10,5
HR <sub>non stratifié</sub> (IC <sub>95%</sub> )	1,24 [0,71 ; 2,18]	
<b>Statut mutationnel EGFR négatif (N=628/850 ou 73,9%)</b>	<b>N=310</b>	<b>N=318</b>
Patients avec un événement (%)	215	198
Survie médiane (mois)	9,5	15,3
HR <sub>non stratifié</sub> (IC <sub>95%</sub> )	0,69 [0,57 ; 0,83]	
<b>Une thérapie antérieure (N=640/850 ou 75,3%)</b>	<b>N=320</b>	<b>N=320</b>
Patients avec un événement	230	203
Survie médiane (mois)	9,1	12,8
HR <sub>non stratifié</sub> (IC <sub>95%</sub> )	0,71 [0,59 ; 0,86]	
<b>Deux thérapies antérieures (N=210/850 ou 24,7%)</b>	<b>N=105</b>	<b>N=105</b>
Patients avec un événement	68	68
Survie médiane (mois)	12,0	15,2
HR <sub>non stratifié</sub> (IC <sub>95%</sub> )	0,80 [0,57 ; 1,12]	

## ► Résultats sur les critères secondaires (sans contrôle de l'inflation du risque alpha)

### - Survie sans progression évaluée par l'investigateur

Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur la médiane de survie sans progression. Elle a été numériquement plus faible dans le groupe atezolizumab que dans le groupe docetaxel : 2,8 mois versus 4,0 mois ( $HR_{\text{stratifié}} = 0,95$  IC<sub>95%</sub> [0,82 ; 1,10],  $p=0,4928$ )

L'évaluation de la survie sans progression par un comité indépendant n'est pas disponible.

### - Pourcentage de réponse objective (ORR)

Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur le pourcentage de réponse objective : 13,6% dans le groupe atezolizumab versus 13,4% dans le groupe docetaxel OR = 1,02 IC<sub>95%</sub> [0,69 ; 1,51],  $p=0,9202$ ).

Parmi les répondeurs, la durée médiane de réponse a été plus longue dans le groupe atezolizumab que dans le groupe docetaxel : 16,3 mois versus 6,2 mois,  $HR_{\text{stratifié}} = 0,31$  IC<sub>95%</sub> [0,18 ; 0,55].

## ► Traitements ultérieurs

La proportion de patients ayant reçu au moins un autre traitement a été de 45,2% dans le groupe docetaxel et de 48,5% dans le groupe atezolizumab. Les traitements les plus fréquents ont été des chimiothérapies (30,8% versus 41,4%). Dans le groupe docetaxel, 17,2% des patients ont reçu une immunothérapie.

**Tableau 7 : Traitements ultérieurs**

Etude OAK	Docetaxel (randomisés) N=425	Atezolizumab (randomisés) N=425
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement ultérieur	192 (45,2%)	206 (48,5%)
<b>CHIMIOThERAPIE</b>		
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement ultérieur à base de :		
Docetaxel	10 (2,4%)	110 (25,9%)
Carboplatine / cisplatine	40 (9,4%)	42 (9,9%)
Gemcitabine	58 (13,6%)	41 (9,6%)
Vinorelbine	44 (10,4%)	33 (7,8%)
Pemetrexed	30 (7,1%)	22 (5,2%)
Paclitaxel	18 (4,2%)	27 (6,4%)
<b>THERAPIE CIBLEE</b>		
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement ultérieur à base de		
Erlotinib	47 (11,1%)	32 (7,5%)
Bevacizumab	9 (2,1%)	9 (2,1%)
<b>IMMUNOTHERAPIE</b>		
Nombre de patients ayant eu au moins un traitement ultérieur	73 (17,2%)	19 (4,5%)
Nivolumab	58 (13,6%)	16 (3,8%)

## ► Données de qualité de vie de l'étude OAK

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude pivot, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

### 8.1.3 Autres données : méta-analyse<sup>17</sup>

Une méta-analyse rétrospective a été réalisée à partir de 5 études ouvertes ayant inclus 3 025 patients ayant un CBNPC. Ces patients ont été randomisés pour recevoir :

- une immunothérapie (nivolumab, 427 [14,1%] ; pembrolizumab, 691 [22,8%] ; ou atezolizumab, 569 [18,8%])
- ou le docetaxel (1338 [44,2%]).

Ces immunothérapies ont été associées à un allongement de la survie globale comparé au docetaxel (HR=0,69 IC<sub>95%</sub> [0,63-0,75] ; p<0,001). Les données de la méta-analyse suggèrent un gain en survie globale dans le sous-groupe EGFR non muté (HR=0,67 IC<sub>95%</sub> [0,60-0,75] ; p<0,001) mais pas dans le sous-groupe EGFR muté (HR=1,11 IC<sub>95%</sub> [0,80-1,53] ; p=0,54, p d'interaction=0,005).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Etude de phase II POPLAR (GO28753)

Les données de tolérance issues de l'étude POPLAR portent sur 277 patients randomisés (135 dans le groupe docetaxel et 142 dans le groupe atezolizumab). La durée médiane de traitement a été de 2,1 mois dans le groupe docetaxel et de 3,7 mois dans le groupe atezolizumab.

Il convient de souligner que le protocole prévoyait que le recueil des données de tolérance s'arrêterait 30 jours après l'arrêt du traitement ou l'instauration d'un autre traitement anticancéreux.

A la date d'analyse du 08/05/2015, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été notés chez 22,2% des patients du groupe docetaxel versus 7,7% des patients du groupe atezolizumab.

L'incidence des EI de grades 3-4 a été de 52,6% dans le groupe docetaxel versus 40,1% dans le groupe atezolizumab.

Le nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable grave (EIG) a été similaire entre les deux groupes de traitement : 34,1% dans le groupe docetaxel et 35,2% dans le groupe atezolizumab.

### 8.2.2 Etude de phase III OAK(GO28915)

Les données de tolérance issues de l'étude OAK portent sur 1 187 patients randomisés (578 dans le groupe docetaxel et 609 dans le groupe atezolizumab) avec une durée médiane de suivi de 3,2 mois dans le groupe docetaxel et de 4,3 mois dans le groupe atezolizumab. La durée médiane de traitement a été de 2,1 mois dans le groupe docetaxel et de 3,4 mois dans le groupe atezolizumab.

Il convient de souligner que le protocole prévoyait que le recueil des données de tolérance s'arrêterait 30 jours après l'arrêt du traitement ou l'instauration d'un autre traitement anticancéreux.

A la date d'analyse du 07/07/2016, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été notés chez 18,7% des patients du groupe docetaxel versus 7,6% des patients du groupe atezolizumab.

L'incidence des EI de grades 3-4 a été de 53,6% dans le groupe docetaxel versus 37,3% dans le groupe atezolizumab.

Le nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable grave (EIG) a été similaire entre les deux groupes de traitement : 31,3% dans le groupe docetaxel et 31,9% dans le groupe atezolizumab. Il s'agissait principalement d'une neutropénie fébrile (6,4% vs 0%) et d'une

---

<sup>17</sup> Chee Khoo Lee, Johnathan Man, Sally Lord et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA Oncol. 2017

pneumopathie (5,4% vs 3,3%). La proportion de patients ayant rapporté des EIG reliés au traitement a été de 17,6% dans le groupe docetaxel et de 10,3% dans le groupe atezolizumab. Les EI rapportés avec une incidence plus élevée (différence  $\geq$  5%) dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe docetaxel ont été les douleurs musculosquelettiques (10,5% vs 4,3%) et le prurit (8,2% vs 3,1%). Ces EI étaient majoritairement de grades 1-2.

#### Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été rapportés chez 132 patients (22,8%) dans le groupe docetaxel et 184 patients (30,2%) dans le groupe atezolizumab dont la majorité était de grade 1-2. Les événements indésirables d'intérêt particulier d'ordre dermatologique, hépatique ou endocrinologique ont été plus fréquents dans le groupe atezolizumab par rapport au docetaxel :

- réactions dermatologiques : 14,4% des patients du groupe atezolizumab versus 10,4% du groupe docetaxel, avec comme EI le plus fréquent le rash (9,7% versus 8,5%). La majorité des EI a été de grade 1 ou 2, et 4 patients (0,7%) ont rapporté un EI de grade 3. A la date d'analyse, ces réactions étaient résolues. Par ailleurs, 0,3% des patients du groupe atezolizumab ont rapporté un EIG dermatologique.
- événements indésirables hépatiques : 8,2% des patients du groupe atezolizumab (versus 2,6% du groupe docetaxel), avec comme EI les plus fréquents des augmentations des transaminases ASAT et ALAT. La majorité des EI a été de grade 1 ou 2. Pour les patients ayant rapporté une augmentation des ASAT, cet EI a été de grade 3 pour 5 (0,8%) d'entre-eux. Concernant l'augmentation des ALAT, 6 patients (1,0%) ont rapporté un EI de grade 3. Parmi ces patients, 0,5% d'entre ceux du groupe atezolizumab ont rapporté un EI hépatique considéré comme grave.
- événements indésirables endocrinologiques : 5,6% des patients (versus 0,3% du groupe docetaxel) avec comme EI le plus fréquent l'hypothyroïdie. La majorité des EI a été de grade 1 ou 2, et 1 seul patient a rapporté un EI de grade 3, une pancréatite.

Par ailleurs, 132 patients ont rapporté un EI relié au système immunitaire nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques : 55 patients (9,5%) dans le groupe docetaxel et 77 patients (12,6%) dans le groupe atezolizumab. Un EI de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 6 patients du groupe docetaxel (1%) et chez 38 patients du groupe atezolizumab (6,2%).

Parmi les 565 patients traités par atezolizumab, l'incidence du taux d'anticorps dirigés contre le traitement (ATA : Anti-Therapeutic Antibody), spécifiquement contre l'atezolizumab, a été de 30,4%. Selon le RCP, aucune donnée n'est disponible pour permettre de tirer des conclusions sur un possible effet des anticorps neutralisants.

### **8.2.3 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**

Selon la rubrique 4.8 du RCP, les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : fatigue (35,4%), diminution de l'appétit (25,5%), nausées (22,9%), dyspnée (21,8%), diarrhée (18,6%), rash (18,6%), fièvre (18,3%), vomissements (15,0%), arthralgie (14,2%), asthénie (13,8%) et prurit (11,3%).

### **8.2.4 Plan de Gestion des Risques (version 1.5)**

---

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hépatite d'origine immunologique</li><li>- Pneumopathie 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>- Méningoencéphalite d'origine immunologique</li><li>- Réactions liées à la perfusion</li></ul>
--------------------------------------	--

---

<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité embryo-fœtale</li> <li>- Anticorps anti-thérapeutiques</li> <li>- Myosite d'origine immunologique</li> <li>- Toxicité oculaire inflammatoire</li> <li>- Néphrite d'origine immunologique</li> <li>- Effets indésirables cutanés sévères d'origine immunologique</li> <li>- Vascularite d'origine immunologique</li> </ul>
<b>Information manquante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité embryo-fœtale</li> <li>- Anticorps anti-thérapeutiques</li> <li>- Myosite d'origine immunologique</li> <li>- Toxicité oculaire inflammatoire</li> <li>- Néphrite d'origine immunologique</li> <li>- Effets indésirables cutanés sévères d'origine immunologique</li> <li>- Vascularite d'origine immunologique</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant une maladie auto-immune active</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant une infection virale ou bactérienne pré-existante</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant des antécédents de réactions sévères aux inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité</li> <li>- Utilisation concomitante de médicaments immuno-modulateurs</li> <li>- Potentielle interaction pharmacodynamique avec des immunosuppresseurs systémiques tels que les corticostéroïdes</li> <li>- Administration concomitante de vaccins vivants atténués</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance sévère d'un organe</li> <li>- Utilisation dans la population pédiatrique</li> <li>- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement</li> <li>- Utilisation à long terme</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant un carcinome urothélial non préalablement traité et qui sont considérés inéligibles à une chimiothérapie</li> <li>- Utilisation concomitante ou séquentielle avec le vaccin BCG intravésical pour le traitement du carcinome urothélial</li> <li>-</li> </ul>

## 08.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet

## 08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'atezolizumab (TECENTRIQ) en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie repose principalement sur une étude de phase III en ouvert versus docetaxel (étude OAK).

Dans cette étude, atezolizumab, administré à une dose fixe de 1 200 mg toutes les 3 semaines par injection intraveineuse, jusqu'à perte du bénéfice clinique (après progression) a été comparé au docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, toutes les 3 semaines, jusqu'à progression de la maladie chez 850 patients. La randomisation (selon un ratio 1:1) était stratifiée selon l'expression PD-L1, le nombre de chimiothérapies antérieures (1 ou 2), et le type histologique (non épidermoïde ou épidermoïde). L'âge médian des patients était de 64 ans. Ils étaient majoritairement de sexe masculin (61,2%) et d'origine caucasienne (70%). Près de deux tiers des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (62,9%), et 37,1% un score ECOG de 0. La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (82%). La quasi-totalité des patients avaient un CBNPC au stade métastatique (95,5%), de type non épidermoïde (73,9%). Les patients ayant une tumeur EGFR mutée ou avec un réarrangement ALK pouvaient être inclus dans cette étude s'ils avaient reçu, en plus de la chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase approprié.

Ainsi, 10% des patients inclus avaient une mutation connue de l'EGFR et 0,2% (n=2) des réarrangements du gène ALK. La majorité des patients avaient reçu une ligne de chimiothérapie antérieure au stade localement avancé ou métastatique (75,3%). Les patients ayant un antécédent de maladie auto-immune ou des métastases cérébrales actives ou cortico-sensibles ou ayant reçu préalablement du docetaxel ou une immunothérapie étaient exclus.

A la date du 7 juillet 2016 et avec un suivi médian d'environ 21 mois, la supériorité de l'atezolizumab par rapport au docetaxel a été démontrée sur la médiane de survie globale (critère de jugement principal) dans la population :

- constituée des 850 premiers patients randomisés (parmi les 1 225 prévus) : 13,8 mois dans le groupe atezolizumab *versus* 9,6 mois dans le groupe docetaxel, soit un gain en valeur absolue de 4,2 mois, HR=0,73 IC<sub>95%</sub> [0,62 ; 0,87] ; logrank stratifié p = 0,0003, inférieur au seuil fixé à 3% ;
- correspondant au sous-groupe de patients ayant une expression PD-L1 IC1/2/3 ou TC1/2/3 (≥ 1%) (463 patients parmi les 850 premiers patients randomisés) : 15,7 mois dans le groupe atezolizumab *versus* 10,3 mois dans le groupe docetaxel, soit un gain en valeur absolue de 5,4 mois, HR=0,74 IC<sub>95%</sub> [0,58 ; 0,93] ; logrank stratifié p = 0,0102, inférieur au seuil fixé à 2%.

Le rapport final de cette étude portant la population totale (N=1 225) est prévu début 2019.

Il n'a pas été démontré de différence entre les deux groupes sur la survie sans progression et sur le pourcentage de réponse (critères secondaires non hiérarchisés).

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude pivot, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

Par ailleurs, à titre exploratoire, un bénéfice sur la médiane de survie globale a été suggéré dans diverses analyses en sous-groupes, notamment dans :

- le CBNPC non épidermoïde (628/850 ou 74%) : 15,6 mois pour l'atezolizumab *versus* 11,2 mois pour le docetaxel, HR=0,73, IC<sub>95%</sub> [0,60 ; 0,89].
- le CBNPC épidermoïde (222/850 ou 26%) : 8,9 mois pour l'atezolizumab *versus* 7,7 mois pour le docetaxel, HR=0,73, IC<sub>95%</sub> [0,54 ; 0,98].

En revanche, en présence de mutations de l'EGFR (N=85/850), la médiane de survie globale a été de 10,5 mois dans le groupe atezolizumab et de 16,2 mois dans le groupe docetaxel, HR=1,24, IC<sub>95%</sub> [0,71 ; 2,18]. Il est précisé dans le RCP de TECENTRIQ qu'il n'a pas été montré d'amélioration de la survie globale avec l'atezolizumab comparé au docetaxel chez les patients avec des mutations de l'EGFR. Toutefois, aucune conclusion fiable ne peut être tirée en l'absence d'analyse prévue dans le plan d'analyse statistique et dans la mesure où l'étude est conclusive dans la population primaire.

Aucune donnée chez les patients avec réarrangement ALK n'est disponible dans cette étude (n=2 patients).

Des incertitudes existent sur la relation entre l'effet du traitement sur la survie globale en fonction des seuils d'expression de PD-L1.

D'après les données de tolérance de l'étude OAK recueillies jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement ou l'instauration d'un autre traitement anticancéreux portent sur 1 187 patients randomisés (578 dans le groupe docetaxel et 609 dans le groupe atezolizumab) et sont disponibles avec une durée médiane de suivi de 3,2 mois dans le groupe docetaxel et de 4,3 mois dans le groupe atezolizumab. Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe docetaxel que dans le groupe atezolizumab, notamment :

- les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement : 18,7% *versus* 7,6%,
- les événements indésirables de grades 3-4 : 53,6% *versus* 37,3%.

Les événements indésirables d'intérêt particulier d'ordre dermatologique (14,4% *versus* 10,4%), hépatique (8,2% *versus* 2,6%) ou endocrinologique (5,6% *versus* 0,3%) ont été plus fréquents dans le groupe atezolizumab par rapport au docetaxel.

Parmi 565 patients traités par atezolizumab, l'incidence du taux d'anticorps dirigés spécifiquement contre l'atezolizumab a été de 30,4%. Selon le RCP, aucune donnée n'est disponible pour permettre de tirer des conclusions sur un possible effet des anticorps neutralisants.

Les risques importants identifiés au PGR concernent les réactions liées à la perfusion et les effets indésirables d'origine immunologique : pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, pancréatite, endocrinopathie (incluant maladie inflammatoire de l'hypophyse, de la thyroïde et diabète,

insuffisance surrénalienne), méningo-encéphalite, neuropathie (incluant le syndrome de Guillain-Barré et le syndrome myasthénique). Des données de tolérance à long terme ne sont pas disponibles.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude ouverte versus docetaxel, l'impact supplémentaire attendu pour l'atezolizumab est modeste (gain de 4,2 mois sur la médiane de survie globale sans impact démontré sur la qualité de vie).

En conséquence, atezolizumab apporte une réponse partielle au besoin de santé médical identifié dans la population évaluée dans l'étude pivot. Dans la sous-population avec réarrangement ALK, faute de données spécifiques, TECENTRIQ n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

## 08.5 Programme d'études dans le cancer bronchique

### ► Dans l'indication faisant l'objet du présent avis

Type d'étude	Population étudiée/critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Résultats attendus
<p><b>Etude OAK</b> (GO28915), de phase III internationale, multicentrique, randomisée en ouvert</p> <p>N=1 225 patients</p>	<p>CBNPC localement avancé ou métastatique, de type épidermoïde et non-épidermoïde dont la maladie a progressé pendant ou après une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'atezolizumab administré à une dose de 1 200 mg toutes les 3 semaines par injection intraveineuse (cycle de 21 ± 2 jours) jusqu'à perte du bénéfice clinique (maintien du traitement possible même après progression radiologique) ou toxicité inacceptable.</li> <li>La dose initiale de docétaxel était de 75 mg/m<sup>2</sup>, toutes les 3 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</li> </ul>	<p>Survie globale dans la population ITT et chez les patients PDL1 1/2/3</p>	<p>début 2019</p>

### ► Dans d'autres indications du cancer bronchique (principalement en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et en association) : études de phase III en cours

Type d'étude	Population étudiée/critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Résultats attendus en
<b>Cancer bronchique non à petites cellules (stade IV) non-épidermoïde</b>				
<p><b>Etude IMpower 150</b> (GO29436), de phase III internationale, multicentrique, randomisée en ouvert</p> <p>N=1 202 patients</p>	<p>Patients adultes naïfs de chimiothérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1200 mg administré par voie IV toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique, en association au carboplatine IV (dose pour atteindre une AUC de 6mg/ml/min) + paclitaxel IV 200 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines sur 4 ou 6 cycles ou perte de bénéfice clinique, avec ou sans bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines,</li> <li>carboplatine + paclitaxel + bevacizumab (mêmes doses)</li> </ul>	<p>Survie sans progression évaluée par l'investigateur (PDL1 2/3, 1/2/3, ITT) et survie globale chez les patients PDL1 1/2/3 et ITT</p>	<p>novembre 2017</p>
<p><b>Etude IMpower 130</b> (GO29537) de phase III internationale, multicentrique, randomisée en ouvert</p> <p>N=724 patients</p>	<p>Patients adultes naïfs de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1200 mg administré par voie IV toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique, en association au carboplatine IV (dose pour atteindre une AUC de 6 mg/ml/min) toutes les 3 semaines + nab-paclitaxel IV 100 mg/m<sup>2</sup> à J1-J8-J15 sur 4 à 6 cycles,</li> <li>carboplatine + nab-paclitaxel (mêmes doses, switch maintenance possible avec pemetrexed)</li> </ul>	<p>Survie sans progression évaluée par l'investigateur et survie globale, en ITT et PDL1+</p>	<p>2018</p>
<p><b>Etude IMpower 132</b> (GO29438) de phase III</p>	<p>Patients adultes de naïfs de traitement</p>	<p>sur 4 à 6 cycles d'induction :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1 200 mg administré par voie IV toutes les 3 semaines + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> + au choix</li> </ul>	<p>Survie globale et survie sans progression évaluée par</p>	<p>2019</p>

Type d'étude	Population étudiée/critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Résultats attendus en
internationale, multicentrique, randomisée en ouvert  N=568 patients		carboplatine IV (dose pour atteindre une AUC de 6mg/ml/min) ou cisplatine 45 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines, puis maintenance atezo + pemetrexed jusqu'à progression, <ul style="list-style-type: none"> <li>pemetrexed + carbo/cisplatine au choix (mêmes doses) puis maintenance pemetrexed.</li> </ul>	l'investigateur	
<b>Cancer bronchique non à petites cellules (stade IV) épidermoïde</b>				
<b>Etude IMpower 131</b> (GO29437) de phase III internationale, multicentrique, randomisée en ouvert  N=1 025 patients	Patients adultes naïfs de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1 200 mg administré par voie IV toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique, en association au carboplatine IV (dose pour atteindre une AUC de 6 mg/ml/min) toutes les 3 semaines + nab-paclitaxel IV 100 mg/m<sup>2</sup> à J1-J8-J15 sur 4 à 6 cycles, ou atezolizumab en association au carboplatine et paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines sur 4 à 6 cycles,</li> <li>carboplatine + nab-paclitaxel (mêmes doses)</li> </ul>	Survie sans progression évaluée par l'investigateur et survie globale	2023
<b>Cancer bronchique non à petites cellules (stade IV) non-épidermoïde et épidermoïde</b>				
<b>Etude IMpower 110</b> (GO29431) de phase III internationale, multicentrique, randomisée en ouvert  N=570 patients	Patients adultes naïfs de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1 200 mg administré par voie IV toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique,</li> <li>CBNPC non-épidermoïde : chimiothérapie à base de pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> IV + au choix carboplatine IV (dose pour atteindre une AUC de 6 mg/ml*min) ou cisplatine 45 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines sur 4 ou 6 cycles puis maintenance pemetrexed seul;</li> </ul> ou <ul style="list-style-type: none"> <li>CBNPC épidermoïde : gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> J1-J8, en association avec carbo ou cisplatine toutes les 3 semaines sur 4 à 6 cycles, suivi de soins de support</li> </ul>	Survie globale et survie sans progression évaluée par l'investigateur	2020
<b>Cancer bronchique non à petites cellules (stades Ib-IIIa)</b>				
<b>Etude IMpower 010</b> (GO29527) de phase III internationale, multicentrique, randomisée en ouvert N=1 127 patients	Patients adultes, après résection et chimiothérapie adjuvante	Après administration de 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine (précédant la randomisation), Atezolizumab 1200mg administré par voie IV toutes les 3 semaines sur 16 cycles versus soins de support	Survie sans maladie (DFS) évaluée par l'investigateur	2026
<b>Cancer bronchique à petites cellules (stades étendus)</b>				
<b>Etude IMpower 133</b> (GO30081) de phase I/ III internationale, multicentrique,	Patients adultes naïfs de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1 200 mg administré par voie IV toutes les 3 semaines, en association au carboplatine IV (dose pour atteindre une AUC de 5 mg/ml/min) toutes les 3 semaines + etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> J1-J2-J3, pendant 4 cycles, puis</li> </ul>	Survie globale et survie sans progression évaluée par l'investigateur	2019

Type d'étude	Population étudiée/critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Résultats attendus en
randomisée en double-aveugle N=400 patients		maintenance atezo jusqu'à progression, • carboplatine + etoposide + placebo (mêmes doses)		

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique du CBNPC au stade avancé, après échec d'une chimiothérapie doit notamment prendre en compte l'histologie, les altérations génétiques spécifiques (telles qu'une mutation activatrice de l'EGFR et un réarrangement ALK), la présence de métastases symptomatiques ou non et l'état général.

En cas de progression pendant ou après une chimiothérapie initiale, les recommandations NCCN<sup>18</sup> privilégient l'utilisation du nivolumab ou du pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq 1\%$ ) ou de l'atezolizumab (catégorie 1), sauf si le pembrolizumab a été reçu précédemment en première ligne métastatique en cas de PD-L1  $\geq 50\%$ , quel que soit le sous-type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde), chez des patients en bon état général (ECOG 0-2) et en l'absence d'altération génomique.

En présence de mutation EGFR ou ALK+, après thérapie(s) ciblée(s) appropriée(s) et après chimiothérapie initiale à base de sels de platine, une thérapie ultérieure est généralement proposée selon les mêmes règles que celles chez les patients non mutés.

Schématiquement, les principales options de traitements sont représentées dans le tableau ci-dessous selon l'éligibilité des patients.

<sup>18</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2018 - 19 décembre 2017

**Tableau 8 : principaux traitements disponibles dans le CBNPC localement avancé ou métastatique**

	Absence d'altération moléculaire Histologie épidermoïde ou non épidermoïde Expression PD-L1 : ≥ 50% < 50%		Présence d'altérations moléculaires EGFR mutés ALK +	
	1 <sup>ère</sup> L	pembrolizumab <sup>3</sup>	chimiothérapie à base de platine	Anti-EGFR (ITK) : (gefitinib/erlotinib/afatinib)
<b>PROGRESSION</b>				
2 <sup>ème</sup> L	chimiothérapie	<b>Immunothérapie</b> : - nivolumab - pembrolizumab si PD-L1 > 1% - atezolizumab ou chimiothérapie (ex : docetaxel ou pemetrexed si non épidermoïde)	chimiothérapie à base de platine* ou osimertinib si mutation T790M	Anti-ALK (ITK) : - poursuite ITK de 1 <sup>ère</sup> L ou - nouvel ITK
<b>PROGRESSION</b>				
3 <sup>ème</sup> L	chimiothérapie ou soins de support	chimiothérapie ou soins de support	<b>Immunothérapie**</b> : - nivolumab - pembrolizumab si PD-L1 > 1% - atezolizumab ou chimiothérapie (ex : docetaxel ou pemetrexed si non épidermoïde)	chimiothérapie à base de platine

\* : Dans les recommandations NCCN de 2017 (version 6), il était proposé, en alternative à la chimiothérapie initiale à base de sels de platine, l'utilisation du pembrolizumab. Dans la version actualisée de 2018, le pembrolizumab a été supprimé pour la raison suivante : sur la base des études pivot de nivolumab<sup>6,7</sup> et de pembrolizumab<sup>5</sup> dans le cadre d'un traitement de deuxième ligne (versus docetaxel), les données issues d'analyses en sous-groupes portant sur de faibles effectifs suggèrent que l'immunothérapie est moins efficace, quel que soit le statut PD-L1, en cas de tumeur avec altération génétique spécifique.

\*\* : Une étude comparative réalisée spécifiquement chez des patients ayant une tumeur EGFR mutée n'est pas disponible à cette ligne de traitement.

Chez les patients EGFR mutés, il est précisé dans le RCP de TECENTRIQ qu'il n'a pas été montré d'amélioration de la survie globale avec l'atezolizumab comparé au docetaxel chez les patients avec des mutations de l'EGFR. Toutefois, aucune conclusion fiable ne peut être tirée en l'absence d'analyse prévue dans le plan d'analyse statistique et dans la mesure où l'étude OAK est conclusive dans la population primaire (incluant les patients avec des mutations de l'EGFR). Considérant les incertitudes sur la quantité d'effet, la CT considère que l'place des immunothérapies dont l'atezolizumab reste à étudier avec un niveau de preuve optimal.

Chez les patients ayant une tumeur avec un réarrangement ALK (ALK+), compte tenu :

- des données particulièrement limitées après échec d'une chimiothérapie (étude pembrolizumab versus docetaxel : 1% ; atezolizumab versus docetaxel : 0,2%)
- de l'intégration récente dans la stratégie thérapeutique de plusieurs ITK ayant démontré leur efficacité spécifiquement chez des patients ayant des tumeurs ALK+, en première et en deuxième ligne de traitement (y compris après échec d'un ITK, le crizotinib), la place de l'immunothérapie n'est pas évaluée.

<sup>19</sup> AMM obtenue le 18/12/17, en cours d'évaluation par la commission de la transparence

### Place de TECENTRIQ dans la stratégie thérapeutique

Au total, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, TECENTRIQ, en monothérapie, représente une alternative au nivolumab ou 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 l'absence de donnée comparative, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du nivolumab ou du pembrolizumab n'est pas connue.

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

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

## 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) avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avancé à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM à l'exception des du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) pour lequel le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi faute de donnée clinique.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne ou plus, après échec d'une chimiothérapie antérieure. En l'état actuel du dossier et faute de donnée clinique disponible, l'atezolizumab n'a pas démontré de place dans la stratégie thérapeutique du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+), après échec de thérapies ciblées appropriées et d'une chimiothérapie.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du CBNPC, en particulier au stade localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de platine,
- l'incidence de la maladie,
- la réponse partielle (du fait de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie) au besoin médical identifié, dans la population évaluée dans l'étude pivot, à l'exception de la sous-population avec réarrangement ALK (en l'absence de donnée, n=2),
- la transposabilité qui n'est pas garantie notamment du fait de l'intégration de nouveaux traitements (pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne si PD-L1  $\geq 50\%$ ),
- l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

TECENTRIQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ en monothérapie est :

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### ► Dans l'indication de l'AMM à l'exception du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+)

Prenant en compte :

- 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,
- les incertitudes sur la quantité d'effet dans le sous-groupe de patients présentant une mutation EGFR,
- le caractère ouvert de l'étude ce qui ne permet pas d'étudier les données de qualité de vie,

la Commission considère que TECENTRIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docetaxel dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.

### ► Dans le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+)

Sans objet

## 010.3 Population cible

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

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

Les données épidémiologiques indiquent qu'en 2012<sup>20</sup>, 39 495 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France. Par ailleurs, des projections d'incidence pour l'année 2015<sup>21</sup> suggèrent un total de 45 222 nouveaux cas. Compte tenu des incertitudes liées à ce type d'approche (hypothèses retenues sur les tendances temporelles), l'incidence constatée en 2012 est celle considérée pour l'estimation de la population cible.

Le CBNPC représente 85% de ces cas<sup>22</sup>, l'incidence est donc estimée à 33 571 patients/an. Dans l'étude KBP-2010<sup>23</sup>, 67,8% des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (stade IIIb et IV), soit 22 761 patients. Par ailleurs, pour les patients diagnostiqués à un stade moins avancé (32,2% soit 10 810) et pris en charge en chirurgie ou radiothérapie, environ 40% ont récidivé, soit 4 324 patients. Malgré les limites de transposabilité de cette étude, l'application de ces données à l'incidence globale de CBNPC estimée permet d'approcher le nombre de patients atteints de CBNPC avancé à environ 27 085 par an.

<sup>20</sup> INCa. Incidence et mortalité des cancers en France métropolitaine en 2012. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html>

<sup>21</sup> INCa. Les cancers en France. Edition 2015. Avril 2016

<sup>22</sup> HAS. INCa. Guide du parcours de soins. Cancers broncho-pulmonaires. Juillet 2013.

<sup>23</sup> Debieuvre D. et al Ten-year evolution in non-small-cell lung cancer according to sex. Results of the KBP-2010-CPHG study by the College of General Hospital Respiratory Physicians.

En appliquant un raisonnement similaire à celui décrit dans l'avis KEYTRUDA du 03/05/2017 (deuxième ligne), la population cible de TECENTRIQ peut être estimée de la façon suivante :

▪ **Population sans altération moléculaire** (6 794 patients)

D'après le rapport d'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers (données de 2013)<sup>24</sup>, les mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK sont retrouvées dans environ 13,5% des cas. Le nombre de patients ne présentant pas de mutation tumorale EGFR ou ALK peut être estimé à partir de ces données et représenterait donc 86,5% des patients atteints de CBNPC avancé. Selon l'avis de la Commission de la Transparence concernant OPDIVO du 03/02/2016, 88,8% de ces patients reçoivent une première ligne. Parmi eux, 41,9% reçoivent une seconde ligne. Le nombre de patients ne présentant pas de mutation tumorale EGFR ou ALK et susceptible de recevoir TECENTRIQ en 2<sup>ème</sup> ligne est estimé à 8 717 patients. Dans la mesure où l'AMM de TECENTRIQ limite son indication uniquement à l'échec d'une chimiothérapie de première ligne, les patients en progression après l'anti-PD1 pembrolizumab<sup>3</sup>, doivent être déduit de l'estimation.

Ainsi, en prenant en compte l'intégration récente du pembrolizumab en monothérapie, de première ligne chez les patients ayant un CBNPC métastatique, sans mutation EGFR ou ALK et avec un seuil d'expression PD-L1  $\geq$  50%, la population cible susceptible de recevoir TECENTRIQ après échec d'une chimiothérapie (conformément à son AMM) est moindre, de l'ordre de 6 794 patients (au lieu des 8 717 patients)<sup>18</sup>. L'AMM du pembrolizumab n'étant validé que pour le stade métastatique (pas au stade localement avancé), cette estimation est obtenue en cumulant deux sous-populations :

- les patients au stade métastatique (5 768 patients)
  - environ 23 896 patients ont un CBNPC métastatique. En effet, d'après l'étude KBP-2010<sup>23</sup>, 58,3% des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade métastatique (stade IV). Par ailleurs, pour les patients diagnostiqués à un stade localisé (32,2%) et pris en charge en chirurgie ou radiothérapie, environ 40% récidiveront.
  - 20 670 de ces patients ne présentent pas de mutation tumorale EGFR ou ALK (86,5%)
  - parmi les 15 502 patients éligibles à une chimiothérapie de première ligne (soit 75% après déduction des patients traités par pembrolizumab en monothérapie de première ligne un PD-L1  $\geq$  50% dans la mesure où ce contingent de patients n'est pas éligible à une nouvelle immunothérapie en cas de progression<sup>25</sup>), 13 766 reçoivent une première ligne de chimiothérapie puis 5 768 une seconde ligne selon les pourcentages pris en compte dans l'avis de la Commission de la Transparence concernant OPDIVO du 03/02/2016.
- les patients au stade localement avancé (1 026 patients) :
  - environ 3 189 patients ont un CBNPC localement avancé, en faisant la différence entre l'effectif ayant un CBNP avancé (27 085) et celui ayant un CBNPC métastatique (23 896)

En appliquant les mêmes étapes de calcul (sans tenir compte du seuil de PD-L1 puisque le pembrolizumab ne dispose d'une AMM qu'au stade métastatique), 1 026 patients ayant un CBNPC au stade localement avancé seraient éligibles à TECENTRIQ après échec d'une chimiothérapie.

▪ **Population avec altérations moléculaires EGFR** (1 787 patients)

D'après le rapport d'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers (données de 2013)<sup>26</sup>, les mutations tumorales de l'EGFR sont retrouvées dans environ 10% des cas. On ne dispose pas de donnée précise sur le pourcentage de patients en échec à au moins deux lignes de traitement (ITK puis chimiothérapie) et pouvant être retraités par immunothérapie en troisième

<sup>24</sup> INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

<sup>25</sup> Cf. paragraphe Place dans la stratégie et les recommandations NCCN 2018

<sup>26</sup> INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

ligne ou plus. En considérant, sur avis d'experts, qu'approximativement deux tiers des patients seront éligibles à une troisième ligne (en raison des morbidités cumulées et de la mortalité entre ces différentes lignes de traitement), le nombre de patients atteints de mutations tumorales de l'EGFR et éligibles à une troisième ligne serait de 1 787 patients.

**Sur ces bases, la population cible de TECENTRIQ (hors ALK+) est estimée au maximum à environ 8 580 patients par an.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TECENTRIQ sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM faisant l'objet du présent avis à l'exception de celle dans le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) pour laquelle la Commission donne un avis défavorable.**

**Prenant en compte ces conclusions, la commission de la Transparence souhaite réévaluer KEYTRUDA dans le CBNPC avancé après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure.**

**Tableau : critères pour l'évaluation de l'expression PD-L1**

Description of IHC Scoring Criteria	PD-L1 Expression Level
<b>cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC)</b>	
Pas d'expression PD-L1 OU expression PD-L1 avec une couverture des IC < 1% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC0
Expression PD-L1 avec une couverture des IC comprise entre $\geq 1\%$ et < 5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC1
Expression PD-L1 avec une couverture des IC comprise entre $\geq 5\%$ et < 10% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC2
Expression PD-L1 avec une couverture des IC $\geq 10\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC3
<b>cellules tumorales (TC)</b>	
Pas d'expression PD-L1 OU expression PD-L1 avec une intensité des cellules tumorales < 1%	TC0
Expression PD-L1 avec une intensité des cellules tumorales comprises entre $\geq 1\%$ et < 5%	TC1
Expression PD-L1 avec une intensité des cellules tumorales comprises entre $\geq 5\%$ et < 50%	TC2
Expression PD-L1 avec une intensité des cellules tumorales comprises entre $\geq 50\%$	TC3
<b>combinaisons des critères IC ou TC</b>	
Expression PD-L1 avec une intensité des cellules tumorales $\geq 5\%$ ; OU expression PD-L1 avec une couverture des IC $\geq 5\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes).	TC2/3 ou IC2/3
Expression PD-L1 avec une intensité des cellules tumorales $\geq 50\%$ ; OU expression PD-L1 avec une couverture des IC $\geq 5\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes).	TC3 ou IC2/3
Expression PD-L1 avec une intensité des cellules tumorales $\geq 50\%$ ; OU expression PD-L1 avec une couverture des IC $\geq 10\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes).	TC3 ou IC3