



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 3 FEVRIER 2021

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

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au sorafenib.

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

La prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) dépend du stade de la maladie et de l'état général des patients.

Les patients ayant un CHC diagnostiqués à un stade précoce (BCLC A) sont en général éligibles à un traitement curatif par chirurgie, transplantation ou ablation par radiofréquence. En cas de non-éligibilité, un traitement par chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) peut-être proposé.

Lorsque les patients progressent, ou sont diagnostiqués à un stade multinodulaire (BCLC B) avec un score ECOG 0 et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), la TACE est recommandée. En cas de contre-indication à la TACE, ou après échec de la TACE, un traitement systémique est recommandé. Une radiothérapie interne sélective peut être envisagée, mais ne concerne que certains patients sélectionnés, après avis spécifique en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Lorsque les patients progressent, ou sont diagnostiqués à un stade avec invasion portale et/ou extension extrahépatique (BCLC C), avec un score ECOG compris entre 0 et 2 et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), un traitement systémique est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention (sorafenib). A noter que les effets indésirables fréquemment associés au sorafenib sont le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopecie, la diminution de l'appétit, la fièvre et le rash.

Lorsque les patients progressent, ou sont diagnostiqués à un stade très avancé, avec une fonction hépatique perturbée ou un stade ECOG 3 ou 4, seuls les soins de support ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés.

### **Place du médicament**

Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport au sorafenib en termes de survie globale dans une population très sélectionnée de patients (Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1), la Commission de la transparence considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, est un traitement de première ligne chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. En dehors de ces situations, cette association n'a pas de place faute de données cliniques.

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

Des incertitudes sur le niveau d'efficacité selon les différentes étiologies persistent, en particulier en cas d'étiologie non virale, incitant à mettre en place un suivi des patients traités par TECENTRIQ (atezolizumab).

La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque d'hémorragie digestive (patients cirrhotiques et association à un anti-angiogénique : bevacizumab).

Elle tient également à rappeler aux prescripteurs que l'ensemble des patients atteints par une hépatite B (VHB) active doivent bénéficier d'un traitement concomitant anti-VHB durant toute la durée du traitement.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p>Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IMPORTANT</b> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.</li> <li>- <b>INSUFFISANT</b> dans les autres situations.</li> </ul>
ASMR	<p>► <b>Dans le périmètre du remboursement :</b> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, par rapport au sorafenib en termes de survie globale (HR=0,58 [IC95% : 0,42-0,79] après un suivi médian de 8,6 mois, et une estimation ponctuelle du gain absolu non estimable (médiane non atteinte dans le groupe atezolizumab + bevacizumab)), dans une étude de phase III randomisée en-ouvert et,</li> <li>- du profil de tolérance similaire à celui du sorafénib (bien que chaque molécule présente ses propres spécificités, cf. stratégie thérapeutique), et malgré :</li> <li>- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude pivot aux patients français (patients originaires d'Asie, en majorité, dont la répartition des étiologies de l'hépatocarcinome ne correspond pas à l'épidémiologie française),</li> <li>- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sorafenib, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.</p> <p>► <b>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</b> Sans objet</p>
ISP	TECENTRIQ (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport au sorafenib en termes de survie globale dans une population très sélectionnée de patients (Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1), la Commission de la transparence considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, est un traitement de première ligne chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. En dehors de ces situations, cette association n'a pas de place faute de données cliniques.</p> <p>Le profil de tolérance de l'atezolizumab est marqué par une survenue moindre du syndrome main-pied, des diarrhées, de l'alopécie, de la diminution de l'appétit, de la fièvre et des rashes (connus pour être associés au sorafenib), et par une survenue plus importante des réactions lors de la perfusion, et aux hypo et hyperthyroïdies d'origine immunologique.</p>

	<p>Des incertitudes sur le niveau d'efficacité selon les différentes étiologies persistent, en particulier en cas d'étiologie non virale, incitant à mettre en place un suivi des patients traités par TECENTRIQ (atezolizumab).  La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque d'hémorragie digestive (patients cirrhotiques et association à un anti-angiogénique : bevacizumab).  Elle tient également à rappeler aux prescripteurs que l'ensemble des patients atteints par une hépatite B (VHB) active doivent bénéficier d'un traitement concomitant anti-VHB durant toute la durée du traitement.</p>
<b>Population cible</b>	<p>Au maximum 1 950 patients par an.</p>
<b>Recommandations</b>	<p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>Compte-tenu de la transposabilité incertaine des résultats de l'étude IMbrave 150 aux patients français, la Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude incluant des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bévacizumab, en France, dont l'objectif sera notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients traités, notamment les étiologies de l'atteinte hépatique ;</li> <li>- l'évolution clinique des patients, et en particulier la survie globale, avec l'objectif d'identifier les critères prédictifs de réponse au traitement (notamment l'étiologie du CHC) ;</li> </ul> <p>La Commission encourage le recours à des données préexistantes ou des études déjà mise en place. Toutefois, si ces recueils ne sont pas susceptibles de répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>Par ailleurs, la Commission demande à être destinataire du rapport final de l'ATU.</p> <p>La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 4 ans à compter de la date de cet avis.</p>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de TECENTRIQ (atezolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication obtenue le 27 octobre 2020 : « TECENTRIQ, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur ».

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint à savoir uniquement chez les patients **avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements**. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication suivante : « TECENTRIQ, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur ».

TECENTRIQ (atezolizumab) est un inhibiteur du PD-L1 ayant obtenu une AMM centralisée le 21/09/2017 dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules<sup>1</sup> et des patients atteints d'un carcinome urothélial<sup>2</sup>. Plusieurs extensions d'indication ont été obtenues dans le cancer bronchique non à petites cellules en 2019, ainsi que dans le cancer bronchique à petites cellules en 2020. A noter que TECENTRIQ 840 mg (dosage non concerné par la présente demande) a obtenu une AMM dans le traitement des patients atteints de cancer du sein et dans le cancer bronchique non à petites cellules<sup>3</sup>.

L'AMM dans le CHC a été précédée d'une ATU de cohorte<sup>4</sup> octroyée le 30/06/2020 (toujours en cours) dans un périmètre restreint par rapport à l'indication AMM : « TECENTRIQ, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, **de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1** ».

## 02 INDICATIONS

---

### « **Carcinome hépatocellulaire**

**TECENTRIQ, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur**

### Carcinome urothélial

TECENTRIQ en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique :

- après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou
- considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 5\%$

---

<sup>1</sup> TECENTRIQ – Avis de la CT du 30 mai 2018. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457\\_TECENTRIQ\\_CBNPC\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16457.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf) (consulté le 20 novembre 2020)

<sup>2</sup> TECENTRIQ – Avis de la CT du 24 janvier 2018. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/tecentrig\\_vessie\\_pic\\_ins\\_pa\\_retrait\\_def\\_ct16590.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/tecentrig_vessie_pic_ins_pa_retrait_def_ct16590.pdf) (consulté le 20 novembre 2020)

<sup>3</sup> TECENTRIQ – HAS. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982779/fr/tecentrig](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779/fr/tecentrig) (consulté le 02/03/2021)

<sup>4</sup> ANSM – Liste des ATU de cohorte en cours. Disponible en ligne : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/TECENTRIQ-1200-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> (consulté le 20 novembre 2020)

### Cancer bronchique non à petites cellules

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

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

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

### Cancer bronchique à petites cellules

TECENTRIQ, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu »

## 03 POSOLOGIE

---

« CHC

### TECENTRIQ en association au bevacizumab

La dose recommandée de TECENTRIQ est de 1200 mg, suivie du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie (80 à 90%). Son incidence en France a été estimée entre 8 400 et 9 500 nouveaux cas par an en 2018<sup>5</sup>.

Sa particularité est de se développer dans plus de 75% des cas sur un foie atteint de cirrhose, plus rarement sur une autre atteinte hépatique non cirrhotique et exceptionnellement sur un foie sain<sup>6</sup>. Les étiologies de cette cirrhose sont multiples (alcoolisme chronique, stéatose hépatique non alcoolique, VHB, VHC, maladie auto-immune ...) et varient selon les pays.

Les résultats d'une étude observationnelle (étude ATHENOR), réalisée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS), incluant 17 680 patients ayant reçu du sorafenib comme traitement du CHC, entre 2009 et 2018, ont été fournis. Ils permettent d'évaluer les comorbidités des patients atteints d'un CHC et traités par thérapie systémique dans la population française : maladie alcoolique du foie (55%), diabète (43%), hépatite C (20%), hépatite B (7%), NASH/NAFLD (7%). Plusieurs comorbidités pouvaient être présentes chez un même patient.

Le CHC est la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde<sup>7</sup>. En France, il s'agit de la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez l'homme et la 7<sup>ème</sup> cause chez la femme avec 8 697 décès en 2018.

---

<sup>5</sup> INCa – Survie des personnes atteintes de cancer : estimations pour la période 1989-2018 en France métropolitaine (mise à jour du 17/11/2020). Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides> (consulté le 30/11/2020)

<sup>6</sup> Blanc JF et al. Carcinome hépatocellulaire. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, mars 2019

<sup>7</sup> Dong Yand J et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019

Les principaux facteurs pronostiques du CHC sont l'extension tumorale, l'agressivité et la vitesse de croissance de la tumeur, l'état général du patient et sa fonction hépatique<sup>8</sup>. Plusieurs classifications pronostiques ont été développées pour le CHC<sup>9</sup>, mais aucune ne peut être considérée comme faisant référence au niveau mondial.

La classification BCLC « Barcelona Clinic Liver Cancer » est l'une d'elles. Il s'agit d'un algorithme thérapeutique utilisant l'état général du patient (score ECOG), la taille de la tumeur, le score de Child-Pugh (considéré comme le reflet de la fonction hépatique), le nombre de lésions tumorales, la dissémination vasculaire et la présence de métastases extra-hépatiques. Elle permet de classer les patients en 4 groupes. Les recommandations européennes ont utilisé la classification BCLC pour guider la prise en charge thérapeutique des CHC<sup>10 11 17</sup> (tableau 1) :

**Tableau 1 : Classification pronostique du CHC, prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne et alternatives (ESMO 2020)**

Stade BCLC	Traitement de référence	Alternatives thérapeutiques
BCLC 0-A - Nodule unique ou jusqu'à 3 nodules de taille ≤ 3 cm - Fonction hépatique préservée - Etat général ECOG PS 0	- Résection - Transplantation - Ablation thermique - TACE	(non concernée par cette évaluation)
BCLC B - Multinodulaire - Fonction hépatique préservée - Etat général ECOG PS 0	TACE	- Transplantation - Résection - Thérapie systémique (après échec ou réfractaire à la TACE) - SIRT (limité au foie, bonne fonction hépatique, thérapie systémique non faisable)
BCLC C - Invasion portale - Atteinte extrahépatique - Fonction hépatique préservée - Etat général ECOG PS 0-2	Sorafenib (1 <sup>ère</sup> ligne)* Lenvatinib (1 <sup>ère</sup> ligne)* Atezolizumab/bevacizumab (1 <sup>ère</sup> ligne)*	- SIRT (limité au foie, bonne fonction hépatique, thérapie systémique non faisable)
BCLC D - Fonction hépatique en stade terminal - Etat général ECOG PS 3-4	Soins de support	

TACE : chimio-embolisation intra-artérielle, SIRT : radiothérapie interne sélective, \*uniquement chez les patients Child-Pugh A

Chez les patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est<sup>16 12</sup> :

- pour le stade BCLC B : la chimio-embolisation intra-artérielle (TACE)
- pour le stade BCLC C : la thérapie systémique, par sorafenib, lenvatinib (depuis 2019) ou l'association atezolizumab/bevacizumab (depuis 2020) pour les stades BCLC C
- pour le stade BCLC D : soins de support ou inclusion dans un essai clinique

En cas d'échec ou de contre-indication à la chimio-embolisation intra-artérielle (TACE), les patients au stade BCLC B peuvent recevoir<sup>13</sup> :

- Une thérapie systémique : sorafenib, lenvatinib (depuis 2019) ou l'association atezolizumab/bevacizumab (depuis 2020)
- Un autre traitement locorégional : la radiothérapie interne sélective (SIRT)

<sup>8</sup> Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatol 2001

<sup>9</sup> Kondo K et al. Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2007

<sup>10</sup> Vogel A et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018

<sup>11</sup> ESMO eUpdate – HCC treatment recommendations (2020). Disponible en ligne : <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3> (consulté le 23 novembre 2020)

<sup>12</sup> EASL – EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal Hepatol 2018

<sup>13</sup> La transplantation et la résection ne sont pas applicables à la population de l'AMM : CHC « avancé ou non résécable »

Pour cette dernière option, le choix entre la réalisation d'un autre traitement loco-régional (SIRT) ou le passage à une thérapie systémique (sorafenib) peut être discuté dans certaines situations. Les recommandations de l'ESMO (2020), du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (2019) et de l'EASL (2018) indiquent que la place de la SIRT versus le sorafenib, a été évaluée sur la base de deux études cliniques randomisées contrôlées<sup>14 15</sup>. Ces 2 études de supériorité, n'ont pas mis en évidence de supériorité de la SIRT sur la survie globale (critère de jugement principal). Les données de tolérance ont été meilleures pour la SIRT. Néanmoins, étant donné la non-significativité des deux critères de jugement principaux, et malgré la suggestion d'un meilleur profil de tolérance, la SIRT n'est actuellement pas recommandée de manière systématique, en cas d'échec de la TACE, chez les patients atteints d'un CHC au stade BCLC B. Elle peut néanmoins être proposée à des patients sélectionnés, après validation par une RCP.

**Chez les adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la chimio-embolisation intra-artérielle (stade BCLC B) et le sorafenib (stade BCLC C). Chez les patients au stade BCLC D, seuls les soins de supports ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés. Le pronostic du CHC est sombre, avec une survie à 5 ans inférieure à 20%<sup>9 16</sup>. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité pour le remboursement.

Les CCP de TECENTRIQ (atezolizumab) sont les traitements médicamenteux ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients ayant un CHC avancé ou non résécable (stades BCLC B et C), n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

---

<sup>14</sup> Vilgrain V et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017

<sup>15</sup> Chow PHK et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018

<sup>16</sup> Rawla P et al. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2018



## 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
<b>NEXAVAR</b> (sorafenib) <i>Bayer Healthcare</i>	Non	« NEXAVAR est indiqué dans le traitement du CHC » <sup>†</sup>	23/10/2019 (RI)	Important (sans ISP)	Mineure (ASMR IV) chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, avec fonction hépatique conservée (stade Child Pugh A), non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional, ou en échec à l'un de ces traitements.	Oui
<b>LIPIODOL</b> (iode) <i>Guerbet</i>	Non	« Visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimioembolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte »	07/09/2016 (inscription)	Important (sans ISP)	Mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie systémique ou aux soins de support, dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; † correspond à l'indication de l'AMM, l'indication remboursable est plus restreinte : « traitement du CHC chez les patients de bon pronostic ayant une cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A et non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements »

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur », LENVIMA (lenvatinib) n'a pas été retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 09/10/2019).

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

### ► Chimio-embolisation intra-artérielle (TACE)

Selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive<sup>10</sup> de mars 2019, les modalités de la TACE ne sont pas consensuelles (type de chimiothérapie, agent d'embolisation, utilisation du lipiodol, rythme des séances ...). De même, les recommandations de l'ESMO de 2018 indiquent que la durée et la fréquence optimale de la TACE ne sont pas clairement définies, et qu'aucun essai randomisé n'a permis de mettre en évidence une supériorité parmi les modalités de TACE (utilisation de lipiodol, embolisation seule ou avec agent de chimiothérapie associé, utilisation de microsphères ...)<sup>16</sup>.

Les CCP non-médicamenteux de TECENTRIQ (atezolizumab) sont donc les agents de chimio-embolisation et d'embolisation, indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne dans la prise en charge palliative du CHC.

NOM Laboratoire	Indication	Avis CNEDIMTS
<b>DC BEAD, DC BEAD M1, DC BEAD LUMI</b> BTG (doxorubicine)	Traitement palliatif de première ligne des carcinomes hépatocellulaires multinodulaires, non éligibles à un traitement curatif, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé (indice fonctionnel ECOG/OMS 0 ou 1)	Oui (16/07/2019 <sup>17</sup> )
<b>HEPASPHERE MICROSPHERES</b> Merit Medical	Embolisation des vaisseaux sanguins avec ou sans doxorubicine à des fins thérapeutiques ou préopératoires dans les procédures suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>- embolisation du carcinome hépatocellulaire</li><li>- embolisation de métastases au foie</li></ul>	Non
<b>EMBOSPHERE</b> BioSphere Medical	Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases)	Oui (14/05/2013 <sup>18</sup> )

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ (atezolizumab) dans l'indication AMM évaluée « en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur » sont le sorafenib (NEXAVAR) ainsi que tous les agents de chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) utilisés dans la prise en charge du CHC avancé ou non résécable.**

**Dans l'indication pour laquelle le laboratoire revendique un remboursement (limitée aux patients Child Pugh A non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements), le comparateur cliniquement pertinent est le sorafenib.**

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

### ► AMM

La spécialité TECENTRIQ dispose d'une AMM aux états-unis avec un libellé superposable à celui accordé par l'EMA : « *for patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma who have not received prior systemic therapy* ».

<sup>17</sup> DC BEAD – Avis de la CNEDiMts du 16/07/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6002\\_DC%20BEAD\\_16\\_juillet\\_2019\\_\(6002\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6002_DC%20BEAD_16_juillet_2019_(6002)_avis.pdf) (consulté le 23 novembre 2020)

<sup>18</sup> EMBOSPHERE – Avis de la CNEDiMts du 14/05/2013. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/embosphere\\_14\\_mai\\_2013\\_4448\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/embosphere_14_mai_2013_4448_avis.pdf) (consulté le 23 novembre 2020)

## ► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Oui	Population de l'AMM
Espagne	En cours	-
Etats-Unis	Oui	Population de l'AMM
Italie	En cours	-
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Restreinte

## ► Evaluation par le NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Le NICE a rendu un avis le 12/11/2020<sup>19</sup> et a recommandé l'utilisation de l'association atezolizumab + bevacizumab, comme option de traitement, chez les patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Cette utilisation a été limitée aux patients :

- ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A)  
ET
- un score ECOG 0 ou 1

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de TECENTRIQ (atezolizumab) dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) repose principalement sur l'étude clinique IMbrave 150.

Il s'agit d'une étude de phase III, en ouvert, randomisée, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib seul, chez 501 patients ayant un CHC localement avancé ou métastatique, et n'ayant pas reçu de thérapie systémique auparavant.

Le laboratoire a également transmis le 1<sup>er</sup> rapport de l'ATU de cohorte (cf. chapitre Données d'utilisation).

Les résultats d'une étude observationnelle (étude ELITOR), réalisée sur les données du suivi médical habituel (vie réelle), chez des patients atteints d'un CHC non résécable et ayant reçu un traitement systémique et/ou locorégional palliatif, dans 14 établissements de santé en France, entre le 01/09/2019 et le 04/12/2020. Sur cette période, l'association atezolizumab + bevacizumab n'était disponible que dans le cadre d'une étude clinique ou de l'ATU de cohorte, notamment. Compte tenu du caractère non-exhaustif du recueil des patients traités en France par atezolizumab + bevacizumab dans l'étude ELITOR, et de la disponibilité en parallèle du 1<sup>er</sup> rapport de l'ATU, cette étude ne sera pas présentée.

Les résultats d'une étude de phase Ib (GO30140), randomisée, en ouvert, ayant évalué la tolérance et l'efficacité de l'association atezolizumab + bevacizumab versus atezolizumab seul, chez des patients atteints d'un CHC avancé ou métastatique et/ou non-résécable, naïfs de traitement systémique antérieur, ont été fournis. Cette étude ne sera pas présentée car le traitement évalué versus l'association atezolizumab + bevacizumab n'a pas d'AMM dans le CHC.

<sup>19</sup> NICE – Disponible en ligne : <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10565/documents> (consulté le 14/12/2020)

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude IMbrave 150

Référence	A phase III, open-label, randomized study of atezolizumab in combination with bevacizumab compared with sorafenib in patients with untreated locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03434379
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association atezolizumab + bevacizumab, par rapport au sorafenib, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie globale (SG)</li> <li>- Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de relecture indépendant, en utilisant les critères RECIST 1.1</li> </ul> chez des patients atteints d'un CHC localement avancé ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, comparative versus sorafenib, randomisée, (randomisation stratifiée sur la région géographique, l'envahissement vasculaire et/ou l'extension extra-hépatique, la concentration d'alpha-fœtoprotéine initiale et le stade ECOG), menée en-ouvert, en 2 groupes parallèles  A noter que le comité de relecture indépendant a réalisé ses évaluations en aveugle du groupe de traitement.
Date et durée de l'étude	<i>Etude en cours (inclusions terminées, suivi en cours)</i> Date du 1 <sup>er</sup> patient inclus : 15/03/2018 Date du dernier patient inclus : 30/01/2019 Date de l'extraction des données pour la 1 <sup>ère</sup> analyse intermédiaire : 29/08/2019 Etude conduite dans 111 centres dans 17 pays (dont 10 centres en France ayant inclus 42 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes ≥ 18 ans ayant un CHC localement avancé ou métastatique et/ou non résécable, dont le diagnostic a été confirmé par histologie/cytologie, ou cliniquement selon les critères de l'AASLD chez les patients cirrhotiques</li> <li>- <b>Maladie non éligible à un traitement curatif chirurgical et/ou aux traitements locorégionaux, ou maladie progressive après chirurgie et/ou traitements locorégionaux</b></li> <li>- N'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur</li> <li>- ≥ 1 lésion non traitée mesurable par les critères RECIST 1.1</li> <li>- <b>Les patients ayant reçu un traitement local (TACE, TAE ...) sont éligibles sous réserve que la(les) lésion(s) cible(s) n'ai(en)t pas été traitée(s) par ce précédent traitement ou qu'elle(s) ai(en)t progressées selon les critères RECIST 1.1</b></li> <li>- <b>Statut de performance ECOG 0 ou 1</b></li> <li>- <b>Stade A du score Child-Pugh</b></li> <li>- Statut VHC et VHB confirmée par une sérologie lors du screening</li> <li>- Pour les patients ayant une hépatite B active : ADN VHB &lt; 500 UI/mL et traitement anti-VHB (selon les recommandations locales) débuté au moins 14 jours avant l'inclusion et continué (anticipé) pour toute la durée de l'étude</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de maladie auto-immune ou déficit immunitaire</li> <li>- Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique ou pneumopathie active</li> <li>- Tuberculose active</li> <li>- Maladie cardiaque (NYHA ≥ 2, infarctus, AVC dans les 3 mois précédents), arythmie instable, angor instable</li> <li>- QT long congénital ou QT corrigé &gt; 500 ms à l'inclusion</li> <li>- Antécédent de cancer (autre que le CHC) dans les 5 ans précédents (sauf pour les tumeurs à risque négligeable de métastase ou de décès)</li> <li>- CHC fibrolamellaire, CHC sarcomatoïde ou CHC + cholangiocarcinome</li> <li>- Ascite modérée ou sévère</li> <li>- Antécédent d'encéphalopathie hépatique</li> <li>- Co-infection VHB + VHC</li> <li>- Métastases du SNC symptomatiques, non-traitées ou progressives</li> </ul>

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>AFP = <math>\alpha</math>-fetoprotein; BID = twice per day; EHS = extrahepatic spread; MVI = macrovascular invasion; PS = Performance Status; Q3W = every 3 weeks.</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atezolizumab, 1200 mg, voie IV, toutes les 3 semaines</li> <li>+ bevacizumab, 15 mg/kg, voie IV, toutes les 3 semaines</li> </ul> <p><u>Groupe contrôle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sorafenib, 400 mg 2 fois par jour, voie per os</li> </ul> <p>Les patients ont été traités jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou la perte d'efficacité clinique (évaluée par l'investigateur, selon une procédure associant évaluation radiologique, biologique et clinique).</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Il existait deux co-critères de jugement principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>la survie globale (SG)</u> : définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore vivants à la date de point étaient censurés à leur date de dernière nouvelle.</li> <li>- <u>la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1</u> : définie comme le délai entre la date de la randomisation et la survenue d'une progression de la maladie, ou le décès quelle qu'en soit la cause. La SSP était évaluée de manière centralisée, par un comité de lecture indépendant, en aveugle du groupe de traitement. Il s'agissait d'une double évaluation indépendante, par deux radiologues, avec recours à un troisième radiologue (indépendant) en cas de désaccord. Les patients n'ayant pas eu de progression de la maladie ou de décès à la date de point étaient censurés à leur date de dernière nouvelle.</li> </ul> <p>Ces deux critères ont été analysés en ITT.</p> <p>A noter qu'initialement (version 1 et 2 du protocole), les deux co-critères de jugement principaux étaient la SG et le taux de réponse objective (TRO), évalué par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, et défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP). Lors de la version 3 du protocole (mise à jour après le début des inclusions, en septembre 2018), le TRO a été remplacé par la SSP comme co-critère de jugement principal. La justification apportée pour ce changement était l'utilisation du TRO</p>

	<p>comme critère de jugement principal dans une autre étude (phase Ib) évaluant l'association atezolizumab + bevacizumab, donnant ainsi l'opportunité d'évaluer la SG et la SSP en co-critères de jugement principaux pour cette étude.</p> <p>Le nombre de sujets nécessaire n'a pas été modifié, car l'hypothèse accompagnant le nouveau calcul pour la SSP retrouvait le même nombre de sujets que pour le TRO. De même, la répartition du risque <math>\alpha</math> entre les deux co-critères de jugement principaux n'a pas été modifiée suite à ce changement.</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><b><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taux de réponse objective (TRO) évalué par le comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 et défini par la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP).</li> <li>2. Taux de réponse objective (TRO) évalué par le comité de relecture indépendant selon les critères mRECIST, et défini par la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP).</li> </ol> <p>Parmi l'ensemble des critères de jugement secondaires, seuls les deux ci-dessus ont fait l'objet d'une procédure de test hiérarchisée. L'ensemble des autres critères de jugement secondaires ont donc été considérés comme exploratoires.</p> <p><b><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TRO évalué par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- Temps jusqu'à progression (TP) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- Durée de réponse (DR) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- TP évalué par le comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- DR évaluée par le comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- SSP évaluée par le comité de relecture indépendant selon les critères mRECIST</li> <li>- TP évalué par le comité de relecture indépendant selon les critères mRECIST</li> <li>- DR évaluée par le comité de relecture indépendant selon les critères mRECIST</li> <li>- SG et SSP (critères RECIST 1.1) évaluées par l'investigateur selon l'alpha-fœtoprotéine initiale</li> <li>- SG et SSP (critères RECIST 1.1) évaluées par le comité de relecture indépendant selon l'alpha-fœtoprotéine initiale</li> <li>- Temps jusqu'à la détérioration, en utilisant l'EORTC QLQ-C30</li> <li>- TRO évalué par l'investigateur selon les critères mRECIST</li> <li>- SSP évaluée par l'investigateur selon les critères mRECIST</li> <li>- TP évalué par l'investigateur selon les critères mRECIST</li> <li>- DR évaluée par l'investigateur selon les critères mRECIST</li> <li>- Qualité de vie évaluée par l'EORTC QLQ-C30 et le QLQ-HCC 18</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été fixé à approximativement 480 patients. Les hypothèses suivantes ont été utilisées, pour le calcul, pour chacun des co-critères de jugement principal :</p> <p><b><u>Survie globale :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque <math>\alpha</math> : 0,048</li> <li>- Puissance : 0,80</li> <li>- Randomisation 2:1</li> <li>- Survie médiane dans le groupe sorafenib : 12 mois</li> <li>- HR estimé : 0,71</li> <li>- Arrêts d'étude : 5% dans le groupe expérimental et 10% dans le groupe contrôle</li> <li>- Présence de 2 analyses intermédiaires, avec contrôle du risque <math>\alpha</math> par la méthode de Lan et DeMets (approximation des seuils définis par O'Brien et Fleming)</li> </ul> <p>Sous ces hypothèses, 312 décès étaient nécessaires, correspondant au recrutement d'approximativement 480 patients.</p> <p><b><u>Survie sans progression :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque <math>\alpha</math> : 0,002</li> <li>- Puissance : 0,97</li> <li>- Randomisation 2:1</li> <li>- Survie sans progression médiane dans le groupe sorafenib : 4 mois</li> </ul>

- HR estimé : 0,55
- Arrêts d'étude : 5% dans le groupe expérimental et 10% dans le groupe contrôle

Sous ces hypothèses, 308 progressions étaient nécessaires, correspondant au recrutement d'approximativement 480 patients.

**Méthodes d'analyses :**

La SG et la SSP ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons entre les groupes de randomisation ont été réalisées en utilisant un test du log-rank stratifié (sur tous les facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation, à l'exception du score ECOG). Les hazard ratio (HR) et leur IC95% ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié (mêmes facteurs que pour le log-rank).

Afin d'évaluer l'impact, sur l'estimation de la SSP, des évaluations d'imageries manquantes, deux analyses de sensibilités ont été proposées. Ces analyses de sensibilité ne concernaient que les patients ayant au moins 2 évaluations consécutives manquantes, avant leur date de progression ou de décès. Deux méthodes ont été envisagées, et ont concerné la dernière évaluation réalisée, juste avant les évaluations manquantes :

- Censurer les patients à cette date (patients indemnes de l'événement)
- Considérer que les patients avaient eu l'événement à cette date

Analyses intermédiaires et finales des co-critères de jugement principaux (selon le plan d'analyse statistique) :

**SSP évaluée par le comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 :** aucune analyse intermédiaire, seule l'analyse principale de ce critère était prévue après la survenue d'approximativement 308 progressions (estimation du calcul du nombre de sujets nécessaire)

**SG :** deux analyses intermédiaires ont été prévues dans le plan d'analyse statistique :

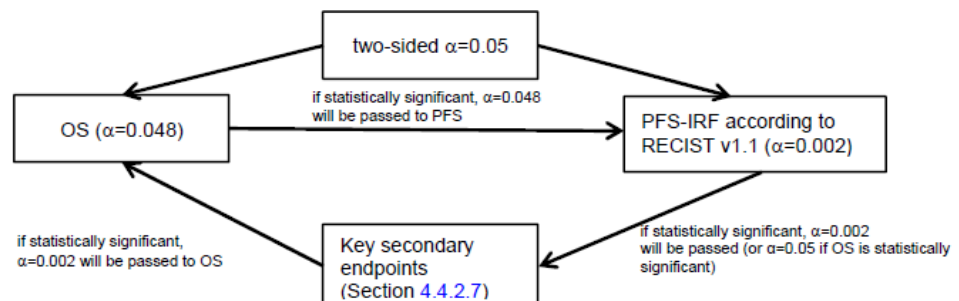
- *Analyse intermédiaire 1 :* réalisée au même moment que l'analyse principale de la SSP (cf. ci-dessus). Le nombre de décès estimés lors de cette analyse était de 172. Il s'agit de l'analyse présentée dans ce document.
- *Analyse intermédiaire 2 :* réalisée après la survenue d'approximativement 243 décès
- *Analyse finale :* réalisée après la survenue de 312 décès (estimation du calcul du nombre de sujets nécessaire)

Initialement, seule une analyse intermédiaire était prévue pour la SG.

Contrôle de l'inflation du risque alpha :

**Concernant l'utilisation de 2 co-critères de jugement principaux :** le risque  $\alpha$  a été réparti entre les deux co-critères : 0,048 pour la survie globale et 0,002 pour la survie sans progression. Des possibilités de réallocation du risque  $\alpha$ , selon les résultats, étaient également prévues (cf. figure ci-dessous).

**Figure 1 : Répartition du risque  $\alpha$  dans l'étude IMbrave 150**



OS= overall survival; PFS= progression-free survival; PFS-IRF = progression-free survival as assessed by Independent Review Facility; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

**Concernant la multiplicité des critères de jugement secondaires :** une procédure de test hiérarchisée a été définie pour seulement 2 critères de jugement secondaires : le taux de réponse objective évalué par le comité de relecture

**Méthode d'analyse des résultats**

indépendant selon les critères RECIST 1.1, et le taux de réponse objective évalué par le comité de relecture indépendant selon les critères mRECIST. La procédure était la suivante :

- Ces 2 critères ne pouvaient être testés que si la SSP (co-critère de jugement principal) était statistiquement significative
- Dans cette situation, le TRO RECIST 1.1 était testé en premier
- Si le résultat était statistiquement significatif, le TRO mRECIST était à son tour testé
- En cas de résultat non significatif pour le TRO RECIST 1.1, le TRO mRECIST n'était pas testé.

Cette procédure de test hiérarchisée ne concernant que 2 des critères de jugement secondaires, l'ensemble des autres critères ont été considérés comme exploratoires, étant donné la non prise en compte de l'inflation du risque  $\alpha$  liée à la multiplicité des analyses.

**Concernant la réalisation d'analyses intermédiaires pour la SG :** afin de maintenir un risque  $\alpha$  global à 0,048, la méthode de Lan et DeMets (par approximation des seuils définis par O'Brien et Fleming) a été utilisée afin de définir les seuils retenus pour chacune des 3 analyses (2 analyses intermédiaires + analyse finale).

A noter que la première analyse intermédiaire (objet de cette évaluation) n'a eu aucun effet sur le recrutement des patients, qui était déjà terminé (suivi en cours).

**Tableau 2 : Seuils retenus pour les analyses intermédiaires et finale de la SG**

Analysis Timing	Planned Information Fraction	Number of Events/ Analysis timing (estimated)	Stopping Boundary (Two-Sided p-Value)	
			Alpha can be recycled to OS (i.e. OS alpha=0.05)	Alpha cannot be recycled to OS (i.e. OS alpha=0.048)
1 <sup>st</sup> OS interim analysis	55%	172/16 months*	MDD HR ≤ 0.636 (p-value ≤ 0.005)	MDD HR ≤ 0.633 (p-value ≤ 0.005)
2 <sup>nd</sup> OS interim analysis	78%	243/24 months	MDD HR ≤ 0.73 (p-value ≤ 0.021)	MDD HR ≤ 0.728 (p-value ≤ 0.02)
OS final analysis	100%	312/33 months	MDD HR ≤ 0.784 (p-value ≤ 0.043)	MDD HR ≤ 0.783 (p-value ≤ 0.041)

HR = hazard ratio; MDD = minimum detectable difference; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.  
 Analysis timing shown in the table is projected based on protocol assumptions. Actual timing depends on the exact time that the required events have accrued.  
 \*The 1<sup>st</sup> OS interim analysis will be conducted when approximately 308 PFS events have occurred. It is anticipated that approximately 172 OS events have been observed at time of primary PFS analysis.  
 MDD HR is estimated based on proportional hazard assumption.

#### Populations d'analyses

**Co-critères de jugement principaux :** population en intention de traiter (ITT, analyse de tous les patients randomisés, selon leur groupe de randomisation)

**Critères secondaires hiérarchisés :** analyse en intention de traiter mais limitée aux patients ayant une maladie mesurable initialement selon les critères RECIST 1.1 ou mRECIST

**Tolérance :** analyse limitée aux patients ayant reçu au moins une dose entière ou une dose partielle de traitement de l'étude, qui étaient analysés selon le traitement effectivement reçu

#### Principaux amendements au protocole

3 amendements au protocole ont été effectués depuis la 1<sup>ère</sup> version du 18/10/2017 :

- Le premier amendement a été réalisé en réponse aux retours des autorités de santé concernant le protocole, les analyses statistiques et les éléments de tolérance cardiologiques du sorafenib. Le second amendement
- Le 2<sup>ème</sup> amendement a principalement concerné :



- Modification du co-critère de jugement principal, après le début des inclusions (cf. critère de jugement principal) : pas d'impact sur le nombre de sujets nécessaire, ni sur la répartition du risque  $\alpha$  entre les deux co-critères. Les seuils de l'analyse intermédiaire de la SG ont été modifiés, car cette analyse intermédiaire devait être réalisable plus rapidement (les événements de SSP étant attendus plus précocement que les résultats du TRO)
  - Le score ECOG, facteur de stratification de la randomisation, a été retiré des facteurs de stratification utilisés pour le calcul des HR<sub>stratifiés</sub>
  - Mise à jour des critères d'inclusion, afin d'assurer la sécurité des patients
- Le troisième amendement a principalement concerné l'ajout d'une nouvelle analyse intermédiaire pour la SG. La justification pour cet ajout était l'évolution anticipée de la prise en charge du CHC (meilleur accès aux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne et plus). Cette analyse permettait également de disposer de résultats plus rapidement, et d'être utilisée dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement. Les seuils des analyses intermédiaires ont été modifiés, a priori, en utilisant la méthode de Lan et DeMets, afin de conserver un risque  $\alpha$  global à 0,048 pour la SG

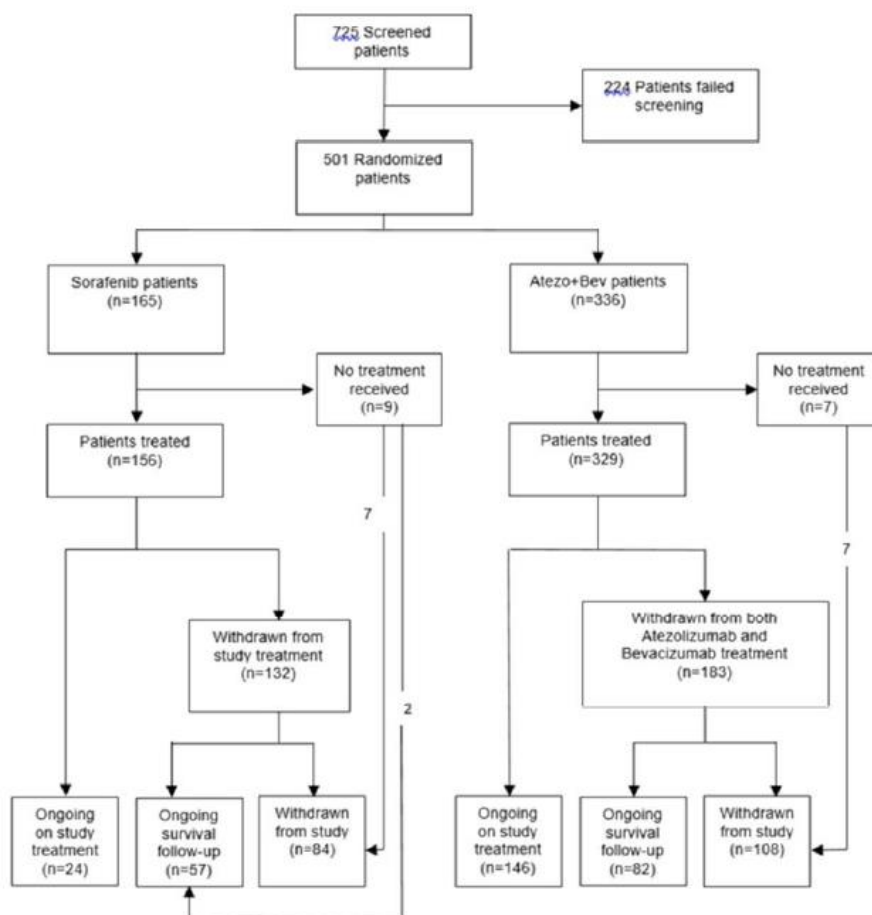
## Résultats :

### ► Effectifs

Au total, 501 patients ont été randomisés dans l'étude : 336 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, et 165 dans le groupe sorafenib (population ITT).

Seize patients (3%) n'ont pas reçu de traitement à l'étude, dont 9 dans le groupe sorafenib (5%) et 7 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (2%). Les motifs étaient un retrait de consentement pour 11 patients, une décision de l'investigateur pour 2 patients, une détérioration clinique pour 2 patients et une déviation au protocole pour 1 patient. La population étudiée pour la tolérance était donc composée de 485 patients.

Figure 2 : Diagramme de flux de l'étude IMbrave 150 à la date de l'analyse intermédiaire 1 (28/09/2019)



## ▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

### Caractéristiques générales

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 65 ans, et 83% des patients étaient des hommes. L'origine géographique était l'Asie, à l'exclusion du Japon, pour 40% des patients, et le reste du monde pour les 60% restant. Les patients étaient asiatiques pour 57% d'entre-eux et caucasiens pour 35%. Le stade ECOG était 0 pour 62% des patients, et 1 pour 38% d'entre eux. Ces caractéristiques étaient similaires dans les deux groupes de randomisation.

### Caractéristiques liées au CHC

Le délai médian depuis le diagnostic de CHC était de 6,2 mois. La majorité des patients avaient un CHC au stade BCLC C lors de leur inclusion (82%). Le stade BCLC B représentait 16% des patients et 3% des patients avaient un stade BCLC A. La majorité des patients n'avait aucun site métastatique à l'inclusion (55%). L'étiologie majoritaire était l'hépatite B (48%), suivie par l'alcool (33%) et l'hépatite C (25%). Un patient pouvait avoir plusieurs étiologies. Pour 9% des patients, l'étiologie était inconnue. Tous les patients (sauf 1 cirrhose Child-Pugh B dans le groupe atezolizumab + bevacizumab) avaient une cirrhose Child-Pugh A.

Un envahissement vasculaire et/ou une extension extra-hépatique était retrouvé chez 77% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab, et 73% des patients du groupe sorafenib. Concernant la répartition des 2 composantes de ce critère de stratification : un envahissement vasculaire était présent 38% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab versus 43% pour le groupe sorafenib ; une extension extra-hépatique était présente chez 63% du groupe atezolizumab + bevacizumab versus 56% pour le groupe sorafenib.

Le niveau d'expression de PDL1 était disponible chez 182 patients de l'étude (36%). Etant donné le nombre de données manquantes et l'absence de description des patients avec et sans donnée manquante, les résultats relatifs au PDL1 ne seront pas présentés.

### Prise en charge antérieure du CHC

Une prise en charge chirurgicale antérieure du CHC à visée curative avait été rapportée pour 28% des patients du groupe sorafenib et 31% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab. Près de la moitié des patients (49%) avait bénéficié d'au moins un traitement locorégional antérieur. Il s'agissait majoritairement de TACE (40%), d'une ablation par radiofréquence (14%) ou d'un autre traitement (7%). Un patient pouvait avoir bénéficié de plusieurs traitements locorégionaux antérieurs. L'objectif de ces traitements locorégionaux était curatif pour 26% des patients, palliatif pour 19% et adjuvant ou néoadjuvant pour 7% des patients. Un traitement par radiothérapie, dans le cadre du CHC, a été retrouvé pour 10% des patients dans chaque groupe. Il s'agissait majoritairement d'une radiothérapie palliative (5% dans le groupe sorafenib et 7% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab).

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude I Mbrave 250**

	Sorafenib (N = 165)	Atezolizumab + bevacizumab (N = 336)	Total (N = 501)
<b>Age, ans</b>			
Médiane	66	64	65
Min-max	33-87	26-88	26-88
<b>Sexe, n(%)</b>			
Homme	137 (83%)	277 (82%)	414 (83%)
<b>Type, n(%)</b>			
Asiatique	96 (58%)	188 (56%)	284 (57%)
Caucasien	52 (32%)	123 (37%)	175 (35%)
<b>Origine géographique, n(%)</b>			
Asie (sauf Japon)	68 (41%)	133 (40%)	201 (40%)
Reste du monde	97 (59%)	203 (60%)	300 (35%)
<b>Stade ECOG, n(%)</b>			
0	103 (62%)	209 (62%)	312 (62%)
1	62 (38%)	127 (38%)	189 (38%)
<b>Stade BCLC, n(%)</b>			
A	6 (4%)	8 (2%)	14 (3%)
B	26 (16%)	52 (16%)	78 (16%)
C	133 (80%)	276 (82%)	409 (81%)
<b>Site métastatique à l'inclusion, n(%)</b>			
Aucun	97 (59%)	177 (53%)	274 (55%)
<b>Etiologies du CHC, n(%)*</b>			
Hépatite B	76 (46%)	164 (49%)	240 (48%)
Hépatite C	45 (27%)	81 (24%)	126 (25%)
Alcool	55 (33%)	109 (32%)	164 (33%)
Inconnue	16 (10%)	30 (9%)	46 (9%)
Autre	24 (15%)	49 (15%)	73 (15%)
<b>Child-Pugh, n(%)</b>			
A	165 (100%)	333 (99%)	498 (100%)
B	0	1 (<1%)	1 (<1%)
<b>Délai depuis le diagnostic, mois</b>			
Médiane	5,9	6,4	6,2
Min-max	0,3-141,2	0,2-227,9	0,2-227,9
<b>Varices, n(%)</b>			
Présence	43 (37%)	88 (26%)	131 (26%)
<b>Alpha-fœtoprotéine, n(%)</b>			
< 400 ng/mL	104 (63%)	210 (63%)	314 (63%)
<b>Envahissement vasculaire et/ou extension extra-hépatique, n(%)</b>			
Envahissement vasculaire	71 (43%)	129 (38%)	200 (40%)
Extension hépatique	93 (56%)	212 (63%)	305 (61%)
Envahissement vasculaire et/ou extension extra-hépatique	120 (73%)	258 (77%)	378 (75%)
<b>Traitements antérieurs du CHC, n(%)*</b>			
Traitement chirurgical curatif	46 (28%)	104 (31%)	150 (30%)
Traitement loco-régional*	85 (52%)	161 (48%)	246 (49%)
Dont TACE	70 (42%)	130 (39%)	200 (40%)
Dont ablation par radiofréquence	24 (15%)	47 (14%)	71 (14%)
Traitement loco-régional (visée)*			
Curatif	44 (27%)	86 (26%)	130 (26%)
Palliatif	36 (22%)	61 (18%)	97 (19%)
Adjuvant ou néoadjuvant	14 (8%)	20 (6%)	34 (7%)
Traitement par radiothérapie	17 (10%)	34 (10%)	51 (10%)
<b>Autres antécédents, n(%)</b>			
	N=156	N=329	N=485
Au moins un antécédent médical résolu	83 (53%)	180 (55%)	263 (54%)
Au moins un antécédent médical actif	155 (99%)	325 (99%)	480 (99%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; \*plusieurs réponses possibles par patient

#### ■ Analyses et gel de base de données

Deux analyses ont été réalisées, sur deux gels de base de données distincts :

- **Gel de base du 29/08/2019** : correspondant à l'analyse intermédiaire 1 de la survie globale (SG) et à l'analyse principale de la survie sans progression. Les résultats étant statistiquement significatifs (selon le seuil prédéfini), cette analyse est devenue l'analyse principale pour la SG.

- **Gel de base du 31/08/2020** : correspondant à une mise à jour des données, à caractère descriptif, réalisée au 31/08/2020, avec 12 mois de suivi supplémentaire.

► **Critères de jugement principaux : survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) évalué par le comité de relecture indépendant**

► **Survie globale**

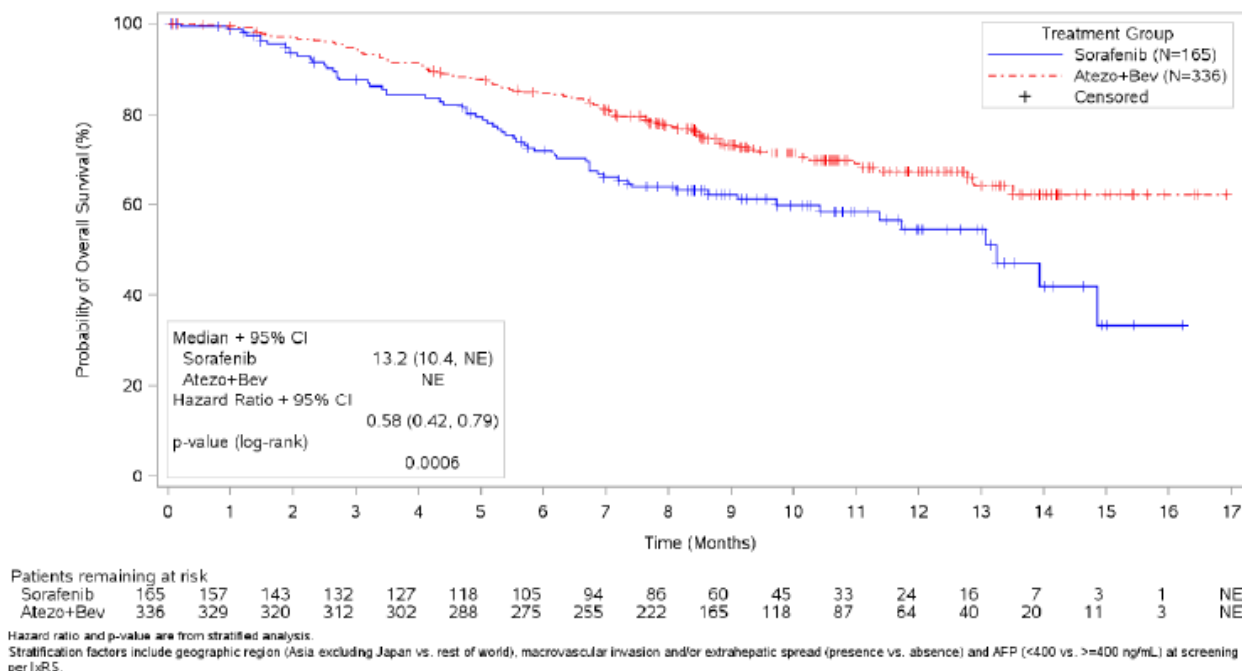
**Analyse principale (29/08/2019)**

Lors de la première analyse intermédiaire, le suivi médian des patients était de 8,6 mois : 8,1 mois dans le groupe sorafenib et 8,9 mois dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

Un total de 161 décès (32%) a été comptabilisé au cours du suivi : 65 dans le groupe sorafenib (39%) et 96 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (29%).

La médiane de survie globale a été de 13,2 mois [IC95% : 10,4-NE] dans le groupe sorafenib et n'a pas été atteinte dans le groupe atezolizumab + bevacizumab,  $HR_{\text{stratifié}}=0,58$  [IC95% : 0,42-0,79],  $p=0,0006$  (inférieure au seuil prédéfini).

**Figure 3 : Survie globale, au 29/08/2019, selon la méthode de Kaplan-Meier**



Des analyses en sous-groupes ont été réalisées. Etant donné leur caractère purement exploratoire, elles ne sont pas présentées.

**Analyse mise à jour (31/08/2020)**

Lors de cette analyse, considérée comme descriptive, le suivi médian des patients était de 15,6 mois : 10,4 mois dans le groupe sorafenib et 17,6 mois dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

Un total de 280 décès (56%) a été comptabilisé au cours du suivi : 100 dans le groupe sorafenib (61%) et 180 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (54%).

La médiane de survie globale a été de 13,4 mois [IC95% : 11,4-16,9] dans le groupe sorafenib et de 19,2 mois [IC95% : 17,0-23,7] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,8 mois en faveur du groupe atezolizumab + bevacizumab  $HR_{\text{stratifié}}=0,66$  [IC95% : 0,52-0,85].

A noter que le calcul de ces  $HR_{\text{stratifiés}}$  n'ont pas inclus le score ECOG, pourtant facteur de stratification lors de la randomisation, et facteur pronostique connu dans la SG du CHC. La justification fournie dans le plan d'analyse statistique était d'éviter un risque potentiel de sur-

stratification. Cependant, ni le choix du facteur à exclure (ECOG plutôt qu'un autre), ni les éléments permettant de suspecter (ou caractériser) le risque potentiel de sur-stratification n'ont été expliqués. Cette exclusion du score ECOG pourrait donc être considérée comme insuffisamment justifiée<sup>20</sup>. L'estimation de l'effet propre du traitement, via le HR<sub>stratifié</sub> (et de son IC95%) est donc probablement moins précise que si le HR avait été estimé en prenant en compte l'ensemble des facteurs de stratification.

La survie globale à 6 mois a été estimée à 72% [IC95% : 65-80] dans le groupe sorafenib, et à 85% [81-89] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

La survie globale à 12 mois a été estimée à 56% [IC95% : 48-64] dans le groupe sorafenib, et à 67% [62-72] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

La survie globale à 18 mois a été estimée à 40% [IC95% : 32-48] dans le groupe sorafenib, et à 52% [47-57] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

La survie globale à 24 mois a été estimée à 31% [IC95% : 23-39] dans le groupe sorafenib, et à 43% [37-49] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

► **Survie sans progression (SSP), évaluée par le comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1**

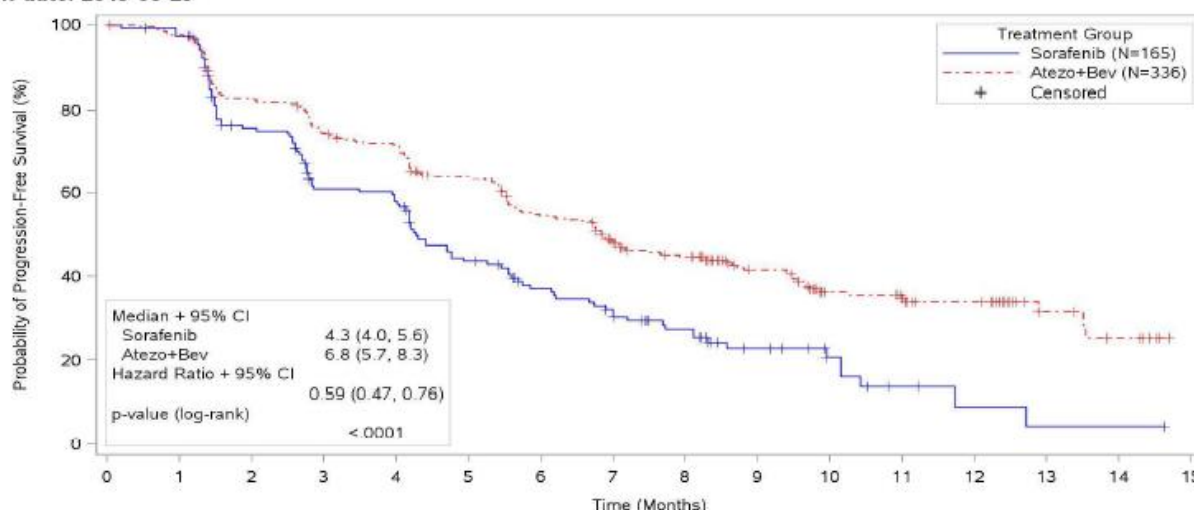
**Analyse principale (29/08/2019)**

Au moment de l'analyse principale pour ce critère (29/08/2019), 306 progressions (61%) avaient été comptabilisées au cours du suivi : 109 dans le groupe sorafenib (66%) et 197 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (59%).

La médiane de SSP, évaluée par le comité de relecture indépendant, a été de 4,3 mois [IC95% : 4,0-5,6] dans le groupe sorafenib, et de 6,8 mois [IC95% : 5,8-8,3] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,5 mois en faveur du groupe atezolizumab + bevacizumab, HR<sub>stratifié</sub>=0,59 [IC95% : 0,47-0,76], p<0,0001 (inférieure au seuil prédéfini).

**Figure 4 : Survie sans progression, évaluée par le comité de relecture indépendant, au 29/08/2019, selon la méthode de Kaplan-Meier**

**Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Based on IRF-Assessment per RECIST v1.1, Intent-to-Treat Population  
Protocol: YO40245  
Cut off date: 2019-08-29**



Patients remaining at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	1	NE
Atezo+Bev	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	7	NE

Hazard ratio and p-value are from stratified analysis.  
Stratification factors include geographic region (Asia excluding Japan vs. rest of world), macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (presence vs. absence) and AFP (<400 vs. ≥400 ng/mL) at screening per IxRS.

<sup>20</sup> EMA – Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials (2015). Disponible en ligne : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf) (consulté le 26 novembre 2020)

Comme pour la SG, l'analyse du HR<sub>stratifié</sub> n'a pas pris en compte le score ECOG. Les mêmes observations que celles formulées à ce sujet pour la SG s'appliquent ici.

Le plan d'analyse statistique mentionnait la possibilité de réaliser deux types d'analyse de sensibilité pour la SSP, évaluée par le comité de relecture indépendant. Seule l'analyse consistant à censurer les patients à la date de la dernière évaluation, avant les évaluations manquantes, a été présentée. Les résultats de cette analyse de sensibilité étaient similaires à ceux de l'analyse principale : HR<sub>stratifié</sub>=0,60 [IC95% : 0,47-0,77]. La non-réalisation de l'autre analyse de sensibilité n'a pas été justifiée.

Comme pour la SG, les résultats des analyses en sous-groupes sont purement exploratoires, et ne sont pas présentées.

### **Analyse mise à jour (31/08/2020)**

Au moment de l'analyse mise à jour (31/08/2020), 387 progressions (77%) avaient été comptabilisées au cours du suivi : 130 dans le groupe sorafenib (79%) et 257 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (77%).

La médiane de SSP, évaluée par le comité de relecture indépendant, a été de 4,3 mois [IC95% : 4,0-5,6] dans le groupe sorafenib, et de 6,9 mois [IC95% : 5,8-8,6] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,6 mois en faveur du groupe atezolizumab + bevacizumab, HR<sub>stratifié</sub>=0,65 [IC95% : 0,53-0,81].

La SSP, évaluée par le comité de relecture indépendant, à 6 mois a été estimée à 38% [IC95% : 30-46] dans le groupe sorafenib, et à 55% [49-60] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

La SSP, évaluée par le comité de relecture indépendant, à 12 mois a été estimée à 21% [IC95% : 14-27] dans le groupe sorafenib, et à 35% [30-41] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

La SSP, évaluée par le comité de relecture indépendant, à 18 mois a été estimée à 12% [IC95% : 6-18] dans le groupe sorafenib, et à 24% [19-29] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

La SSP, évaluée par le comité de relecture indépendant, à 24 mois a été estimée à 4% [IC95% : 0-8] dans le groupe sorafenib, et à 14% [IC95% : 9-19] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

### **► Résultats sur les 2 critères de jugement secondaires hiérarchisés : taux de réponse objective (TRO), évalué par le comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1 ; et TRO évalué par le comité de relecture indépendant, selon les critères mRECIST**

Conformément au plan d'analyse statistique, le co-critère de jugement principal de la SSP étant statistiquement significatif lors de son analyse principale, les 2 critères secondaires ci-dessous ont été analysés de manière hiérarchisée.

#### **► TRO, évalué par le comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1**

La population d'analyse était composée de 485 patients (97% de la population ITT) : 159 patients dans le groupe sorafenib (96%) et 326 patients dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (97%).

### **Analyse principale (29/08/2019)**

Le taux de répondeurs a été plus élevé dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (27% [IC95% : 23-32]) que dans le groupe sorafenib (12% [IC95% : 7-18]), p<0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel). Il s'agissait principalement d'une stabilisation des lésions évaluées.

### **Analyse mise à jour (31/08/2020)**

Le taux de répondeurs a été plus élevé dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (30% [IC95% : 25-35]) que dans le groupe sorafenib (11% [IC95% : 7-17]). Il s'agissait principalement d'une stabilisation des lésions évaluées.

La répartition des modalités de réponses, selon les critères RECIST 1.1 est donnée dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Modalités de réponses, évaluées par le comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1**

	Analyse principale (29/08/2019)		Analyse descriptive (31/08/2020)	
	Sorafenib (N = 159)	Atezolizumab + bevacizumab (N = 326)	Sorafenib (N = 159)	Atezolizumab + bevacizumab (N = 326)
<b>Patients répondeurs – n (%) [IC95%]</b>	19 (12%) [7-18]	89 (27%) [23-32]	18 (11%) [7-17]	97 (30%) [25-35]
Réponse complète	0 (0%) [0-2]	18 (6%) [3-9]	1 (1%) [0-3]	25 (8%) [5-11]
Réponse partielle	19 (12%) [7-18]	71 (22%) [17-27]	17 (11%) [6-17]	72 (22%) [18-27]
Maladie stable	69 (43%) [36-51]	151 (46%) [41-52]	69 (43%) [36-51]	144 (44%) [39-50]
Progression	39 (25%) [18-32]	64 (20%) [15-24]	40 (25%) [19-33]	63 (19%) [15-24]
Non évaluable	14 (9%)	8 (3%)	14 (9%)	8 (3%)
Données manquantes	18 (11%)	14 (4%)	18 (11%)	14 (4%)

► **TRO, évalué par le comité de relecture indépendant, selon les critères mRECIST**

Conformément au plan d'analyse statistique, le critère de jugement secondaire précédent étant statistiquement significatif, le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé a été analysé.

La population d'analyse était composée de 483 patients (96% de la population ITT) : 158 patients dans le groupe sorafenib (96%) et 325 patients dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (97%).

**Analyse principale (29/08/2019)**

Le taux de répondeurs a été plus élevé dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (33% [IC95% : 28-39]) que dans le groupe sorafenib (13% [IC95% : 8-20]),  $p < 0,0001$  (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

**Analyse mise à jour (31/08/2020)**

Le taux de répondeurs a été plus élevé dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (35% [IC95% : 30-41]) que dans le groupe sorafenib (14% [IC95% : 9-20]).

La répartition des modalités de réponses, selon les critères mRECIST est donnée dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Modalités de réponses, évaluées par le comité de relecture indépendant, selon les critères mRECIST**

	Analyse principale (29/08/2019)		Analyse descriptive (31/08/2020)	
	Sorafenib (N = 158)	Atezolizumab + bevacizumab (N = 325)	Sorafenib (N = 158)	Atezolizumab + bevacizumab (N = 325)
<b>Patients répondeurs – n (%) [IC95%]</b>	21 (13%) [8-20]	108 (33%) [28-39]	22 (14%) [9-20]	115 (35%) [30-41]
Réponse complète	3 (2%) [0-5]	33 (10%) [7-14]	4 (3%) [1-6]	39 (12%) [9-16]
Réponse partielle	18 (11%) [7-17]	75 (23%) [19-28]	18 (11%) [7-17]	76 (23%) [19-28]
Maladie stable	66 (42%) [34-50]	127 (39%) [34-45]	65 (41%) [33-49]	121 (37%) [32-43]
Progression	40 (25%) [19-33]	66 (20%) [16-25]	40 (25%) [19-33]	65 (20%) [16-25]
Non évaluable	14 (9%)	10 (3%)	14 (9%)	10 (3%)
Données manquantes	17 (11%)	14 (4%)	17 (11%)	14 (4%)

► **Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme purement exploratoires, et ne sont pas présentés.

► **Autres traitements du CHC reçus durant le suivi (après progression et arrêt du traitement de l'étude)**

Durant le suivi, 206 patients (41%) ont reçu un autre traitement systémique pour la prise en charge de leur CHC : 86 patients dans le groupe sorafenib (52%) et 120 patients dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (36%). Dans le groupe sorafenib, 54 patients (33%) ont reçu un

inhibiteur de tyrosine kinase, et 43 patients (26%) ont reçu de l'immunothérapie. Dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, 108 patients (32%) ont reçu un inhibiteur de tyrosine kinase, et 11 patients (3%) ont reçu de l'immunothérapie.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude IMbrave 150 à l'aide des questionnaires spécifiques QLQ-C30, QLQ-HCC18 et du questionnaire générique EQ-5D-5L.

Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

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

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

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude IMbrave 150

Les données de tolérances présentées sont celles rapportées lors de la première analyse intermédiaire, considérée comme l'analyse principale, au 29/08/2019.

La population de tolérance a inclus 485 patients : 156 dans le groupe sorafenib et 329 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab. Les durées médianes d'exposition étaient :

- Dans le groupe sorafenib : 2,8 mois (min : 0, max : 16)
- Dans le groupe atezolizumab + bevacizumab : 7,4 mois (0-16) pour l'atezolizumab et 6,9 mois (0-16) pour le bevacizumab.

Au cours de l'étude, 67 patients (14%) ont rapporté un événement indésirable (EI) ayant entraîné l'arrêt définitif d'un des traitements : 16 patients (10%) dans le groupe sorafenib et 51 patients (16%) dans le groupe atezolizumab + bevacizumab. Dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, 23 patients (7%) ont arrêté les deux traitements.

La quasi-totalité des patients ont eu au moins un EI : 99% dans le groupe sorafenib et 98% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

Les EI les plus fréquents (>10% des patients pour au moins un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.



**Tableau 6 : Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude IMbrave, au 29/08/2019**

	Sorafenib (N = 156)	Atezolizumab + bevacizumab (N = 329)
Troubles gastro-intestinaux, n(%)		
Diarrhée*	77 (49%)	62 (19%)
Douleur abdominale*	27 (17%)	40 (12%)
Constipation	22 (14%)	44 (13%)
Nausée	25 (16%)	40 (12%)
Vomissement	13 (8%)	33 (10%)
Troubles généraux, n(%)		
Fatigue	29 (19%)	67 (20%)
Fièvre*	15 (10%)	59 (18%)
Asthénie*	21 (14%)	22 (7%)
Troubles cutanés, n(%)		
Prurit*	15 (10%)	64 (20%)
Syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire)*	75 (48%)	3 (1%)
Rash cutané	27 (17%)	41 (13%)
Alopécie*	22 (14%)	4 (1%)
Investigations, n(%)		
Augmentation des ASAT	26 (17%)	64 (20%)
Augmentation de la bilirubine	22 (14%)	43 (13%)
Augmentation des ALAT*	14 (9%)	46 (14%)
Diminution des plaquettes	18 (12%)	35 (11%)
Perte de poids	15 (10%)	37 (11%)
Troubles du métabolisme		
Diminution de l'appétit*	38 (24%)	58 (18%)
Troubles respiratoires		
Toux	15 (10%)	39 (12%)
Epistaxis*	7 (5%)	34 (10%)
Troubles vasculaires		
Hypertension artérielle*	38 (24%)	98 (30%)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie*	11 (7%)	66 (20%)
Troubles liés aux procédures		
Réaction lors de l'injection*	0	37 (11%)

\*différence  $\geq$  5% entre les groupes

Trois EI, survenant chez moins de 10% des patients, ont également une différence de plus de 5% entre les groupes : l'œdème périphérique (3% sorafenib, 9% atezolizumab + bevacizumab), les douleurs musculosquelettiques (2% sorafenib et 7% atezolizumab + bevacizumab) et l'hypothyroïdie (2% sorafenib et 9% atezolizumab + bevacizumab).

La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 (CTCAE) a été de 55% dans le groupe sorafenib et 57% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab.

Au sein de la population de tolérance, 64 décès (41%) sont survenus dans le groupe sorafenib, et 93 décès (28%) sont survenus dans le groupe atezolizumab + bevacizumab. Les investigateurs ont estimé que 9 décès (6%) dans le groupe sorafenib, et 15 décès (5%) dans le groupe atezolizumab + bevacizumab étaient liés à un EI. Cet EI était considéré comme lié au traitement de l'étude pour 1 patient (1%) du groupe sorafenib, et 6 patients (2%) du groupe atezolizumab + bevacizumab.

La proportion d'EI graves (EIG) a été de 31% dans le groupe sorafenib et de 38% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab. Les EIG les plus fréquents ont été les hémorragies gastro-intestinales (2% dans les deux groupes), les hémorragies sur varices œsophagiennes (1% dans le groupe sorafenib et 2% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab) et la fièvre (1% dans le groupe sorafenib et 2% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab). Le reste des EIG ne sont survenus que chez moins de 2% des patients de chaque groupe.

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 354 patients (73%) : 128 patients (82%) dans le groupe sorafenib et 226 patients (69%) dans le groupe atezolizumab + bevacizumab. Il s'agissait d'EI de grade 3-4 chez 47 patients (30%) du groupe sorafenib et 85 patients (29%) du groupe atezolizumab + bevacizumab. Les principaux EI d'intérêt étaient : les rashes d'origine immunologique

(62% sorafenib et 20% atezolizumab + bevacizumab), les hépatites d'origine immunologique (40% sorafenib et 43% atezolizumab + bevacizumab), les réactions lors de la perfusion (11% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, uniquement), les hypothyroïdies d'origine immunologique (3% sorafenib et 11% atezolizumab + bevacizumab), les hyperthyroïdies d'origine immunologique (0% sorafenib et 5% atezolizumab + bevacizumab) et les pancréatites d'origine immunologique (4% sorafenib et 3% atezolizumab + bevacizumab). Ces EI d'intérêt particulier ont été considérés comme graves chez 14% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab, et 11% des patients du groupe sorafenib. Une corticothérapie systémique a été nécessaire pour 12% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab, et pour 3% des patients du groupe sorafenib. Quatre patients (1%) du groupe atezolizumab + bevacizumab ont dû être traités par un traitement immunosuppresseur autre que la corticothérapie.

Concernant l'immunogénicité, 88 patients (28%) ont développé des anticorps anti-atezolizumab.

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

Le résumé des risques du PGR de TECENTRIQ (atezolizumab) (version 13.1 du 23/07/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

Le PGR prévoit des mesures additionnelles de minimisation des risques immunologiques avec la remise de brochure d'information destinée aux professionnels de santé et une carte d'alerte pour les patients.

### 7.3.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PBRER couvrant la période du 18/05/2019 au 17/05/2020 (8<sup>ème</sup> version).

Au cours de cette période :

- 11 signaux ont été identifiés, dont l'un est toujours en cours (psoriasis). Les 10 autres ont été clôturés.
- Aucun événement n'a nécessité un suivi rapproché concernant l'utilisation de l'atezolizumab
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour pour :
  - o Ajouter de nouveaux effets indésirables concernant l'utilisation d'atezolizumab en association (alopécie, leucopénie, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la créatinine, hypertension, néphrite, œdème périphérique)
  - o Mettre à jour la fréquence des effets indésirables concernant l'utilisation d'atezolizumab en association

- Ajouter de nouveaux effets indésirables concernant l'utilisation d'atezolizumab en monothérapie (céphalées, augmentation de la créatinine, xérose)

#### 7.3.4 Données issues du RCP

##### « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

##### Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire

Les données chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh B traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab sont très limitées et **il n'y a actuellement aucune donnée disponible chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh C.**

Les patients traités par le bevacizumab présentent un risque accru d'hémorragie, et des cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab. Chez les patients atteints d'un CHC, le dépistage et le traitement des varices oesophagiennes doivent être effectués conformément à la pratique clinique avant l'initiation du traitement par l'association d'atezolizumab au bevacizumab. Le bevacizumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un saignement de grade 3 ou 4 avec le traitement combiné. Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bevacizumab.

Un diabète peut survenir durant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab. Les médecins doivent surveiller les concentrations sanguines de glucose avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab, en fonction de l'évaluation clinique.

#### 4.8 Effets indésirables

[...]

##### *Diabète*

Un diabète est survenu chez 2,0 % (10/493) des patients atteints d'un CHC ayant reçu l'atezolizumab en association au bevacizumab. Le délai médian de survenue a été de 4,4 mois (intervalle de 1,2 mois à 8,3 mois). Aucun cas de diabète n'a conduit à l'arrêt d'atezolizumab. »

## 07.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Sans objet

## 07.5 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte d'extension d'indication a été octroyée le 30/06/2020 par l'ANSM. L'ATU a débuté le 20/07/2020 dans l'indication suivante : « Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1 ».

Le laboratoire a fourni le 1<sup>er</sup> rapport périodique de cette ATU, couvrant la période du 20/07/2020 au 20/10/2020.

Durant cette période, 283 patients ont été traités par TECENTRIQ (atezolizumab). Les caractéristiques de ces patients étaient : 87% d'hommes, âge médian de 68 ans (28-89), durée médiane entre le diagnostic initial et l'inclusion de 5,6 mois (12 jours-18 ans), stade du CHC :

localement avancé (56%) et métastatique (44%), 40% des patients avaient une invasion macrovasculaire, 29% avaient des varices œsophagiennes, 52% avaient reçu un traitement antérieur : TACE (29%), autre traitement locorégional (23%) et/ou un traitement chirurgical à visée curative (22%), stade ECOG : 58% stade PS 0 et 42% stade PS 1. Tous les patients avaient un stade Child-Pugh A.

Parmi les 283 patients traités, les fiches de suivi ont été renseignées pour 183 patients (65%). Le suivi était quasi exhaustif au 1<sup>er</sup> cycle (98%), avant de diminuer dans les cycles suivants (60% au cycle 2, 29% au cycle 3 et 5% en arrêt de traitement).

Etant donné la proportion de données manquantes, et l'impossibilité d'écarter le caractère informatif du non-renseignement des fiches de suivi, les informations concernant la réponse au traitement ne seront pas détaillées.

## 07.6 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion, dans son extension d'indication en association au bevacizumab pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, repose sur les résultats de la première analyse intermédiaire, considérée comme l'analyse principale (pour la SG) et de l'analyse principale (pour la SSP) d'une étude de phase III (étude IMbrave 150).

Cette étude de supériorité, randomisée (2:1), en ouvert, a comparé l'association atezolizumab + bevacizumab, au sorafenib, en 2 groupes parallèles.

Au total, 501 patients ont été randomisés : 165 dans le groupe sorafenib et 336 dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (population ITT). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. L'âge médian des patients était de 65 ans, et le délai médian depuis le diagnostic était de 6,2 mois. Il s'agissait en majorité d'hommes (83%) et de patients en très bon état général (62% d'ECOG 0). Près de 40% des patients ont été recrutés en Asie (Japon exclu). L'étiologie majoritaire du CHC était l'hépatite B (48%), puis l'alcool (33%) et l'hépatite C (25%). Un patient pouvait avoir plusieurs étiologies. **Tous les patients (sauf 1) avaient un stade Child-Pugh A.** Des varices étaient présentes chez 26% des patients. La majorité des patients étaient classés au stade BCLC C (82%), puis BCLC B (16%) et BCLC A (3%). A l'inclusion, 55% des patients n'avaient aucun site métastatique. L'alpha-fœtoprotéine était inférieure à 400 ng/mL chez 63% des patients. Un envahissement vasculaire et/ou une extension extra-hépatique était présent chez 75% des patients. Le niveau d'expression de PDL n'était disponible que pour 36% de l'étude. **Une prise en charge locorégionale du CHC avait été réalisée auparavant pour 49% des patients (majoritairement une chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) ou une ablation par radiofréquence).** Ce précédent traitement locorégional était à visée curative pour 26% des patients, et adjuvant/néoadjuvant pour 7%. Une prise en charge chirurgicale, à visée curative, avait été réalisée auparavant chez 30% des patients. Une radiothérapie avait été réalisée auparavant pour 10% des patients.

Le sorafenib (400 mg) était administré 2 fois par jour, par voie orale (posologie de l'AMM). L'association atezolizumab (1200 mg) + bevacizumab (15 mg/kg) était administrée par voie IV, toutes les 3 semaines.

### ► Efficacité

Les co-critères de jugement principaux ont été la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1. L'analyse intermédiaire 1 pour la SG (considérée comme l'analyse principale) et l'analyse principale de la SSP ont été réalisées sur les données du 28/09/2019. Une analyse descriptive, avec 12 mois de suivi supplémentaire, a également été réalisée (données du 31/08/2020).

Lors de l'analyse principale, le suivi médian était de 8,6 mois. Il existait une différence statistiquement significative de SG, en faveur du groupe atezolizumab + bevacizumab : médiane

non atteinte versus 13,2 mois [IC95% : 10,4-NE] pour le sorafénib,  $HR_{\text{stratifié}}=0,58$  [IC95% : 0,42-0,79],  $p=0,0006$  (inférieure au seuil prédéfini). Avec 12 mois de suivi supplémentaire, la médiane de SG a été de 19,2 mois [17,0-23,7] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, et de 13,4 mois [11,4-16,9] dans le groupe sorafénib, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,8 mois,  $HR_{\text{stratifié}}=0,66$  [IC95% : 0,52-0,85].

Un gain en SSP de 2,5 mois a été démontré en faveur du groupe atezolizumab + bevacizumab : 6,8 mois [IC95% : 5,8-8,3] versus 4,3 mois [IC95% : 4,0-5,6],  $HR_{\text{stratifié}}=0,59$  [IC95% : 0,47-0,76], selon une évaluation par un comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1,  $p<0,0001$  (inférieure au seuil prédéfini). Avec 12 mois de suivi supplémentaire, la médiane de SSP a été de 6,9 mois [5,8-8,6] dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, et de 4,3 mois [4,0-5,6] dans le groupe sorafénib, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,6 mois,  $HR_{\text{stratifié}}=0,65$  [IC95% : 0,53-0,81].

Sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés, il existait une différence sur le taux de réponse objective, évalué par un comité de relecture indépendant, en faveur du groupe atezolizumab + bevacizumab, lors de l'analyse principale (29/08/2019) :

- selon les critères RECIST 1.1 (27% [IC95% : 23-32] versus 12% [IC95% : 7-18],  $p<0,0001$ , inférieure au seuil prédéfini) et,
- selon les critères mRECIST (33% [IC95% : 28-39] versus 13% [IC95% : 8-20],  $p<0,0001$  inférieure au seuil prédéfini).

Les résultats ont été similaires avec 12 mois de recul supplémentaire.

Pour les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$ , ils sont exploratoires.

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

A noter que 52% des patients du groupe sorafénib et 33% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab ont reçu un autre traitement systémique pour leur CHC, après progression, au cours de leur suivi.

## ► Tolérance

La fréquence des arrêts définitifs de traitement pour événement indésirable (EI) a été plus importante dans le groupe atezolizumab + bevacizumab (16%) que dans le groupe sorafénib (10%). La fréquence des EIG a concerné 38% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab et 31% des patients du groupe sorafénib (31%).

La fréquence des EI de grades 3-4 a été de 57% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab et de 55% dans le groupe sorafénib. La fréquence des EI d'intérêt particulier de grades 3-4 a été de 29% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab et de 30% dans le groupe sorafénib.

Les EI d'origine immunologique sont des risques importants identifiés avec TECENTRIQ (atezolizumab). Les plus fréquents ont été les rashs d'origine immunologique qui sont survenus chez 20% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab et 62% des patients du groupe sorafénib. Les hépatites d'origine immunologique sont survenues chez 43% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab et 40% des patients du groupe sorafénib. Les hypothyroïdies d'origine immunologique sont survenues chez 11% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab et 3% des patients du groupe sorafénib. Les hyperthyroïdies d'origine immunologique sont survenues chez 5% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab et 0% des patients du groupe sorafénib. Les pancréatites d'origine immunologique sont survenues chez 3% des patients du groupe atezolizumab + bevacizumab et 4% des patients du groupe sorafénib.

Les décès liés à un EI ont été estimés à 5% dans le groupe atezolizumab + bevacizumab, et à 6% dans le groupe sorafénib (étude en ouvert).

Durant l'étude, 28% des patients ont développé des anticorps anti-atezolizumab.

## Discussion

Au total, compte-tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude de phase III randomisée en ouvert, ayant démontré une supériorité de l'association atezolizumab + bevacizumab, par rapport au sorafenib, en termes de :
  - o survie globale (co-critère de jugement principal) : médiane non atteinte versus 13,2 mois ( $HR_{\text{stratifié}}=0,58$  [IC95% : 0,42-0,79]), avec une estimation ponctuelle du gain absolu non estimable ;
  - o survie sans progression (co-critère de jugement principal) : médiane de 6,8 mois versus 4,3 mois ( $HR_{\text{stratifié}}=0,59$  [IC95% : 0,47-0,76]), avec une estimation ponctuelle du gain de 2,5 mois ;
  - o taux de réponse objective selon les critères RECIST (critère secondaire hiérarchisé) : 27% versus 12% ;
  - o taux de réponse objective selon les critères mRECIST (critère secondaire hiérarchisé) : 33% versus 13% ;
- des résultats similaires obtenus lors de l'analyse descriptive réalisée avec 12 mois de suivi supplémentaire :
  - o survie globale (co-critère de jugement principal) : médiane de 19,2 mois versus 13,4 mois ( $HR_{\text{stratifié}}=0,66$  [IC95% : 0,52-0,85]), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,8 mois ;
  - o survie sans progression (co-critère de jugement principal) : médiane de 6,9 mois versus 4,3 mois ( $HR_{\text{stratifié}}=0,65$  [IC95% : 0,53-0,81]), avec une estimation ponctuelle du gain de 2,6 mois ;

Concernant l'interprétation du HR stratifié, il convient de prendre en compte le fait que son calcul n'a pas inclus le score ECOG sans justification adéquate et pertinente, or ce score était un facteur de stratification lors de la randomisation et est un facteur pronostique connu du CHC. De ce fait, l'estimation de l'effet propre du traitement, via le  $HR_{\text{stratifié}}$  (et de son IC95%) est donc probablement moins précise que si le HR avait été estimé en prenant en compte l'ensemble des facteurs de stratification.

- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie
- du profil de toxicité de l'association atezolizumab + bevacizumab, marqué par :
  - o une fréquence moins importante de certains EI : syndrome main-pied, diarrhée, alopecie, diminution de l'appétit, fièvre et rash (connus pour être associés au sorafenib)
  - o une fréquence moins importante d'EI d'intérêt (69% versus 82%)
  - o une fréquence plus importante de certains EI : réaction lors de la perfusion, hypo et hyperthyroïdies d'origine immunologique
  - o une interruption définitive de traitement, suite à un EI, plus importante (16% versus 10%)
- de la transposabilité incertaine des résultats aux patients français compte-tenu des caractéristiques des patients inclus avec une origine du CHC majoritairement virale : hépatite B (48%) ou hépatite C (25%), et 33% d'origine alcoolique, ne reflétant pas l'épidémiologie française (alcool (55%), hépatite C (20%) et hépatite B (7%)), alors que l'étiologie pourrait impacter le pronostic et la réponse au traitement
- de la transposabilité incertaine des résultats aux patients n'ayant pas été inclus dans l'étude, et ayant :
  - o un score ECOG >1
  - o ou une fonction hépatique perturbée (Child-Pugh B ou C)
- de la non-comparaison au traitement de référence, pour les patients éligibles à un traitement locorégional (TACE)

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, sur la morbi-mortalité sans impact démontré sur la qualité de vie, chez les patients adultes atteints d'un

carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. Il n'est pas attendu d'impact de TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, dans les autres situations.

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

## 07.7 Programme d'études

### 7.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
IMbrave050	Phase 3 évaluant Atezolizumab+Bevacizumab par rapport à la surveillance active en <b>traitement adjuvant</b> chez des patients atteints de CHC à haut risque de récurrence après résection chirurgicale ou ablation	2023

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du carcinome hépatocellulaire dépend du stade de la maladie et de l'état général des patient (cf. besoin médical).

Les patients ayant un CHC diagnostiqués à un stade précoce (BCLC A) sont en général éligibles à un traitement curatif par chirurgie, transplantation ou ablation par radiofréquence. En cas de non-éligibilité, un traitement par chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) peut-être proposé.

Lorsque les patients progressent, ou sont diagnostiqués à un stade multinodulaire (BCLC B) avec un score ECOG 0 et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), la TACE est recommandée. En cas de contre-indication à la TACE, ou après échec de la TACE, un traitement systémique est recommandé. Une SIRT peut être envisagée, mais ne concerne que certains patients sélectionnés, après avis spécifique en RCP.

Lorsque les patients progressent, ou sont diagnostiqués à un stade avec invasion portale et/ou extension extrahépatique (BCLC C), avec un score ECOG compris entre 0 et 2 et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), un traitement systémique est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention (sorafenib ou lenvatinib<sup>21</sup>). A noter que les effets indésirables fréquemment associés au sorafenib sont le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopécie, la diminution de l'appétit, la fièvre et le rash.

Lorsque les patients progressent, ou sont diagnostiqués à un stade très avancé, avec une fonction hépatique perturbée ou un stade ECOG 3 ou 4, seuls les soins de supports ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés.

### **Place de TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, dans la stratégie thérapeutique :**

**Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport au sorafenib en termes de survie globale dans une population très sélectionnée de patients (Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1), la Commission de la transparence considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, est un traitement de première ligne chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-**

<sup>21</sup> Le SMR a été jugé insuffisant pour le lenvatinib dans cette indication.

**Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. En dehors de ces situations, cette association n'a pas de place faute de données cliniques.**

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

**Des incertitudes sur le niveau d'efficacité selon les différentes étiologies persistent, en particulier en cas d'étiologie non virale, incitant à mettre en place un suivi des patients traités par TECENTRIQ (atezolizumab).**

**La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque d'hémorragie digestive (patients cirrhotiques et association à un anti-angiogénique : bevacizumab).**

**Elle tient également à rappeler aux prescripteurs que l'ensemble des patients atteints par une hépatite B (VHB) active doivent bénéficier d'un traitement concomitant anti-VHB durant toute la durée du traitement.**

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **09.1 Service Médical Rendu**

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



## **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité du carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, au besoin médical partiellement couvert en raison de la démonstration de sa supériorité par rapport au sorafenib, sur la survie globale,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, est :**

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

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

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

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

### **► Dans le périmètre du remboursement :**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, par rapport au sorafenib en termes de survie globale (HR=0,58 [IC95% : 0,42-0,79] après un suivi médian de 8,6 mois, et une estimation ponctuelle du gain absolu non estimable (médiane non atteinte dans le groupe atezolizumab + bevacizumab)), dans une étude de phase III randomisée en-ouvert et,
- du profil de tolérance similaire à celui du sorafénib (bien que chaque molécule présente ses propres spécificités, cf. stratégie thérapeutique),

et malgré :

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

la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sorafenib, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Sans objet.

## 09.3 Population cible

► **Dans le périmètre du remboursement :**

La population cible de TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, correspond aux patients atteints de CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

Cette indication est superposable à l'indication remboursable du sorafenib. En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans cette indication est stable, le nombre de patients peut être approché à l'aide des données de l'étude ATHENOR (cf. Analyse des données disponibles). Cette étude a identifié, à l'aide des données du SNDS, tous les patients ayant été traités par sorafenib pour un carcinome hépatocellulaire entre 2009 et 2018.

Sur l'ensemble des années étudiées, le nombre maximum de patients traités a été de 1 950 patients par an.

**La population cible est donc estimée au maximum à 1 950 patients par an.**

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Sans objet.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

► **Conditionnement**

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

► **Demandes de données**

Compte-tenu de la transposabilité incertaine des résultats de l'étude IMbrave 150 aux patients français, la Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude incluant des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bévacizumab, en France, dont l'objectif sera notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, notamment les étiologies de l'atteinte hépatique ;
- l'évolution clinique des patients, et en particulier la survie globale, avec l'objectif d'identifier les critères prédictifs de réponse au traitement (notamment l'étiologie du CHC) ;

La Commission encourage le recours à des données préexistantes ou des études déjà mise en place. Toutefois, si ces recueils ne sont pas susceptibles de répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Par ailleurs, la Commission demande à être destinataire du rapport final de l'ATU.

La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 4 ans à compter de la date de cet avis.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 19 novembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 3 février 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Aucune
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6)
<b>Demandeur</b>	ROCHE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure d'octroi) : 21 septembre 2017 Extension d'indication (CBNPC, association au bevacizumab) : 05 mars 2019 Extension d'indication (CBNPC, association nab-paclitaxel et carboplatine) : 03 septembre 2019 Extension d'indication (CBNPC, association carboplatine et étoposide) : 05 mars 2019 Extension d'indication (CHC) : 27 octobre 2020  AMM associée à un PGR
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I ATU de cohorte (date de début : 20 juillet 2020) 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
<b>Code ATC</b>	L01XC32

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