AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

atezolizumab

TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg,

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

- **Cancer du poumon**
- **Secteur : Hôpital**

L'essentiel

Avis défavorable au remboursement en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique du CBNPC dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic. Aux stades localisés (stades I et II) une prise en charge chirurgicale d'emblée peut être proposée chez les patients considérés comme éligibles (exérèse complète estimée possible, absence de contre-indication à la chirurgie d'exérèse). Au stade localement avancé IIIA, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée, chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, ou radio-chimiothérapie suivie d'immunothérapie.

En cas de stade II ou III, une chimiothérapie adjuvante à base de platine est recommandée en cas de chirurgie d'emblée avec résection complète, notamment l'association cisplatine-vinorelbine ou cisplatine-pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non-épidermoïde). Il n'est pas recommandé de chimiothérapie adjuvante en cas de stade I.

En l'absence de mutation EGFR, la suite de la prise en charge consiste en une surveillance.

Place du médicament

Prenant en compte :

- **les limites méthodologiques majeures associées aux analyses d'efficacité réalisées dans la population finalement retenue pour l'AMM (notamment analyses en sous-**

groupes, post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans interaction recherchée, utilisant un critère de stratification différent de ceux utilisés dans la randomisation), ne permettant d'en tirer aucune conclusion formelle ;

- **le contexte de situation adjuvante, dans laquelle une proportion estimée entre 37% et 63% des patients ne va pas rechuter (quasi équivalent de guérison), sans prise en charge additionnelle ;**
- **le surcroît de toxicité associé à l'utilisation de TECENTRIQ (atezolizumab), par rapport à la surveillance, dans le contexte de situation adjuvante évoqué ci-dessus ;**

la Commission de la Transparence estime que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	En monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif)
SMR	**INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet.
ISP	**TECENTRIQ (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : – les limites méthodologiques majeures associées aux analyses d'efficacité réalisées dans la population finalement retenue pour l'AMM (notamment analyses en sous-groupes, post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans interaction recherchée, utilisant un critère de stratification différent de ceux utilisés dans la randomisation), ne permettant d'en tirer aucune conclusion formelle ; – le contexte de situation adjuvante, dans laquelle une proportion estimée entre 37% et 63% des patients ne va pas rechuter (quasi équivalent de guérison), sans prise en charge additionnelle ; – le surcroît de toxicité associé à l'utilisation de TECENTRIQ (atezolizumab), par rapport à la surveillance, dans le contexte de situation adjuvante évoqué ci-dessus ; la Commission de la Transparence estime que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte 5

2. Indications 5

3. Posologie 6

4. Besoin médical 6

5. Comparateurs cliniquement pertinents 7

5.1 Médicaments 7

5.2 Comparateurs non médicamenteux 7

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international 8

7. Analyse des données disponibles 8

7.1 Efficacité (étude IMpower010) 8

7.2 Qualité de vie 18

7.3 Tolérance 18

7.4 Résumé & discussion 19

7.5 Programme d'études 22

8. Place dans la stratégie thérapeutique 22

9. Conclusions de la Commission 23

9.1 Service Médical Rendu 23

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu 23

9.3 Population cible 24

10. Autres Recommandations de la Commission 24

11. Informations administratives et réglementaires 24

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg et 1200 mg sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 07/06/2022 « en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) ».

Une demande d'accès précoce post-AMM, déposée par le laboratoire dans cette même indication, a été refusée par la HAS le 24/11/2022[1].

2. Indications

Cancer bronchique non à petites cellules de stades précoces

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP pour les critères de sélection).

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 ≥ 5 % (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer bronchique non à petites cellules métastatique

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 non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (voir rubrique 5.1 du RCP).

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP).

[1] TECENTRIQ – Avis du Collège de la HAS du 24/11/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3390617/fr/tecentriq-atezolizumab-cancer-du-poumon

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer du sein triple négatif

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

Le cancer bronchique est le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 46 000 nouveaux cas par an en 2018). La majorité des diagnostics est réalisée à des stades localement avancés ou métastatiques, et seuls 20 à 30% des diagnostics sont réalisés à un stade précoce opérable. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2ème rang chez la femme[2].

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon.

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (USA) SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), entre 2010 et 2018, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 5% pour les stades métastatiques (stade IV), de 30% pour les stades localement avancés (stade III), et de 60% pour les stades localisés (stades I-II)[3].

La prise en charge thérapeutique du CBNPC dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic. Aux stades localisés (stades I et II) une prise en charge chirurgicale d'emblée peut être

[2] INCa – Le cancer du poumon en chiffres. Disponible en ligne : https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon

[3] SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html

proposée chez les patients considérés comme éligibles (exérèse complète estimée possible, absence de contre-indication à la chirurgie d'exérèse)[4]. Au stade localement avancé IIIA, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée, chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, ou radio-chimiothérapie suivie d'immunothérapie[5].

En cas de stade II ou III, une chimiothérapie adjuvante à base de platine est recommandée en cas de chirurgie d'emblée avec résection complète, notamment l'association cisplatine-vinorelbine[4] ou cisplatine-pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non-épidermoïde). Il n'est pas recommandé de chimiothérapie adjuvante en cas de stade I[4].

En l'absence de mutation EGFR, la suite de la prise en charge consiste en une surveillance.

La proportion de patients qui présenteront une récidive a été estimée entre 34% (stade IA) et 63% (stade IIIA), avec un impact négatif sur leur survie[6].

En situation adjuvante décrite ci-dessus, la Commission souligne qu'environ un patient sur deux ne rechutera pas (quasi équivalent de guérison), sans prise en charge additionnelle (surveillance). Le besoin médical peut cependant être considéré actuellement comme non couvert chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ayant reçu un traitement adjuvant, avec résection complète et chimiothérapie à base de platine. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicament améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TECENTRIQ (atezolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif).

5.1 Médicaments

Chez les patients adultes atteints d'un CBNPC, après résection complète et chimiothérapie adjuvante, aucun traitement n'est recommandé ni ne possède d'AMM spécifique, et la prise en charge consiste en une surveillance.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Surveillance.

---

[4] Vansteenkiste J et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancerconsensus ondiagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014

[5] Référentiel AURA – CBNPC 2022. Disponible en ligne : http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2022b_V2DEF.pdf

[6] Consonni D et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst 2015

Conclusion :

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication AMM évaluée.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

➔ **AMM aux Etats-Unis**

La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large que celui disponible en Europe, pour le traitement adjuvant du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade II à IIIA après résection et chimiothérapie à base de platine chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1, déterminée par un test approuvé par la FDA, sur ≥ 1% des cellules tumorales.

➔ **Prise en charge**

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

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Stades II à IIIA PDL1>= 50% EGFR/ALK + (le libellé au Royaume-Uni inclus les EGFR/ALK+)
Allemagne	Oui	Population d'AMM
Pays-Bas	En cours	Population d'AMM
Belgique	Oui	Population d'AMM
Espagne	En cours	Population d'AMM
Italie	En cours	Population d'AMM

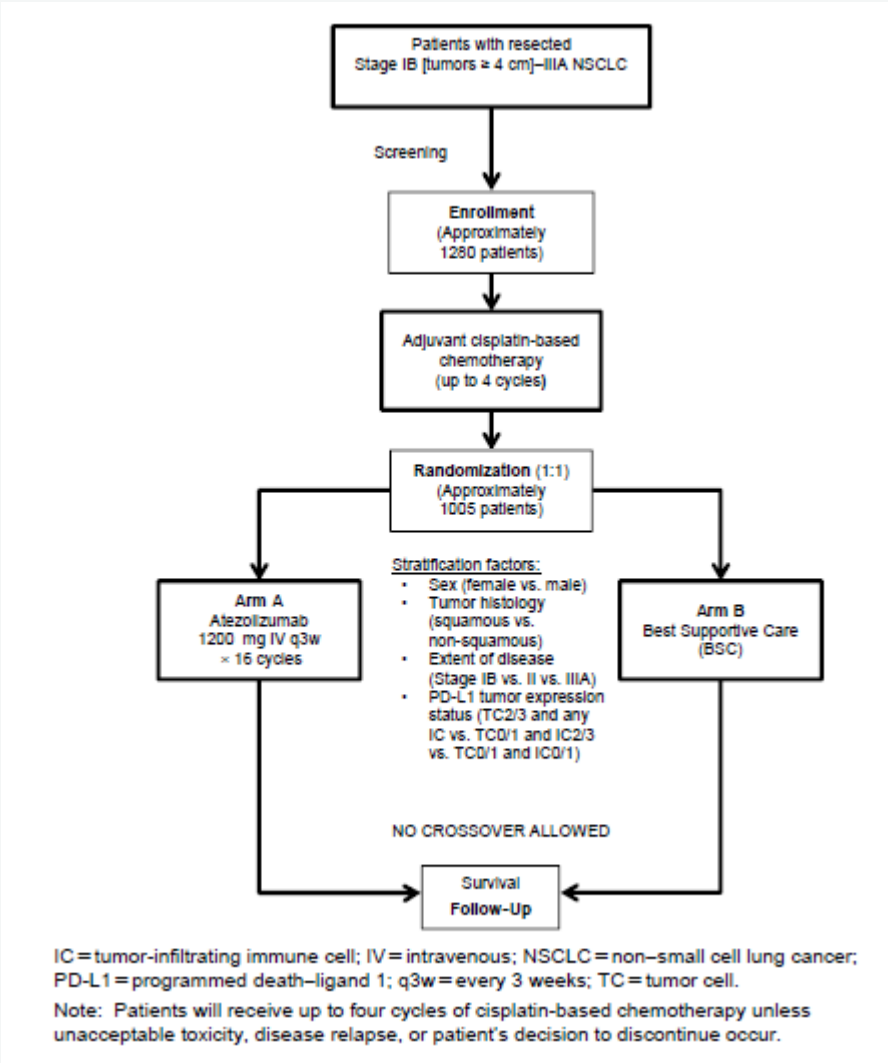
7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab) repose sur les données d'une étude de phase 3 (IMpower010), en ouvert, de supériorité, randomisée versus surveillance (*best supportive care*), chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IB-IIIA, après résection chirurgicale complète.

7.1 Efficacité (étude IMpower010)

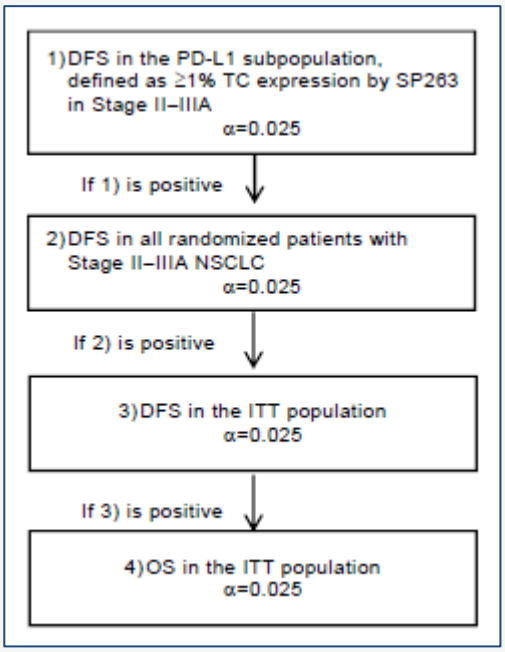
Référence	**A phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer**
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02486718
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'atezolizumab par rapport à la surveillance en termes de survie sans maladie évaluée par l'investigateur

Référence	**A phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer**
Type de l'étude	Étude de phase 3, en ouvert, de supériorité, randomisée versus surveillance, en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée sur le sexe (homme vs femme), l'histologie (épidermoïde vs non-épidermoïde), le stade (IB vs II vs IIIA) et le niveau de PD-L1 (TC2/3+tout IC vs TC0/1+IC2/3 vs TC0/1+IC0/1, en utilisant le test SP142 IHC).
Date et durée de l'étude	1er patient inclus : 07/10/2015, 1er patient randomisé : 26/02/2016, dernier patient inclus : 19/09/2018, dernier patient randomisé : 16/01/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21/01/2021Étude conduite dans 204 centres dans 21 pays (11 centres en France ayant inclus 79 patients et randomisés 55 patients)
Principaux critères d'inclusion	– âge ≥ 18 ans – CBNPC de stade IB-IIIA, après résection chirurgicale complète datant de 4 à 12 semaines – Quel que soit le niveau de PDL1 tumoral – ECOG 0 ou 1 – Eligible à recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de platine A noter également l'existence de critères d'inclusion spécifiques additionnels pour la randomisation (biologiques)
Principaux critères de non-inclusion	– Chimiothérapie antérieure (sauf curative datant de plus de 5 ans ou faible dose pour pathologie non maligne) – Immunothérapie antérieure (sauf anti-CTLA4 arrêté depuis plus de 6 semaines et sans EI de grades 3-4) – Hormonothérapie ou radiothérapie dans les 5 années précédentes – Infection par le VIH, hépatite B ou C active, tuberculose active A noter également l'existence de critères d'exclusion spécifiques additionnels pour la randomisation (notamment signes d'infection, antibiothérapie, reprise chirurgicale majeure, corticothérapie)

Référence	**A phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer**
Schéma de l'étude	 IC = tumor-infiltrating immune cell; IV = intravenous; NSCLC = non–small cell lung cancer; PD-L1 = programmed death–ligand 1; q3w = every 3 weeks; TC = tumor cell. Note: Patients will receive up to four cycles of cisplatin-based chemotherapy unless unacceptable toxicity, disease relapse, or patient's decision to discontinue occur.
Traitements étudiés	Après leur inclusion, les patients recevaient une chimiothérapie adjuvante à base de platine. Le protocole de chimiothérapie adjuvante était laissé au choix de l'investigateur, avant l'inclusion. Les 4 protocoles proposés étaient : – Cisplatine 75 mg/m^2 IV (J1) + vinorelbine 30 mg/m^2 IV (J1 et J8) – Cisplatine 75 mg/m^2 IV (J1) + docetaxel 75 mg/m^2 IV (J1) – Cisplatine 75 mg/m^2 IV (J1) + gemcitabine 1250 mg/m^2 IV (J1 et J8) – Cisplatine 75 mg/m^2 IV (J1) + pemetrexed 500 mg/m^2 IV (J1, non épidermoïde uniquement) Le traitement par chimiothérapie adjuvante à base de platine était prévu pour 4 cycles, ou jusqu'à toxicité inacceptable, rechute, décès ou décision du patient d'arrêt de traitement. Les patients ayant complété leurs 4 cycles de chimiothérapie adjuvante à base de platine et remplissant l'ensemble des critères d'inclusion pour la

Référence	**A phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer**
	randomisation, sans critère de non-inclusion, ont ensuite été randomisés (ratio d'allocation 1/1) pour recevoir : **Groupe expérimental :** – Atezolizumab IV, 1200 mg tous les 21 jours, durant 16 cycles maximum **Groupe contrôle :** – Surveillance, J1 tous les 21 jours Aucun *cross-over* n'était permis.
Critère de jugement principal	**Survie sans maladie évaluée par l'investigateur (étude en ouvert)** et définie par le délai entre la randomisation et la survenue du 1er des événements suivants : récidive, nouveau CBNPC primaire, décès toute cause. Les patients n'ayant pas présenté d'événement étaient censurés à la date de dernière évaluation. Une analyse hiérarchique a été planifiée (cf. infra) pour analyser la survie sans maladie dans les 3 populations suivantes : PD-L1 ≥ 1% (test SP263) de stades II-IIIA, stades II-IIIA quel que soit le PDL1, et population ITT.
Critères de jugement secondaires	**Critère de jugement hiérarchisé** : survie globale en population ITT **Principaux critères de jugement secondaires exploratoires** – Survie sans maladie dans la population PD-L1 ≥ 50% (test SP263) de stades II-IIIA – Tolérance
Taille de l'échantillon	Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour le calcul du nombre de sujets nécessaire (critère de jugement principal) : – Risque α unilatéral : 0,025 – $HR_{\text{population PD-L1≥1\% de stades II-IIIA}}$: 0,65 avec une puissance de 90% – $HR_{\text{population de stades II-IIIA}}$: 0,73 avec une puissance de 91% – $HR_{\text{population ITT}}$: 0,78 avec une puissance de 76% – Taux de sortie d'étude post-randomisation : 5% sur 24 mois – Randomisation 1/1 – Taux de sortie d'étude pré-randomisation : 21% Sous ces hypothèses, environ 1280 patients devaient être inclus, avec 1005 patients randomisés.
Méthode d'analyse des résultats	**Analyse des critères de jugement : multiplicité des critères** Afin de maintenir un risque α unilatéral à 0,025, une hiérarchisation des critères de jugement a été définie a priori :

Référence	**A phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer**



Seules les analyses des 4 critères contenus dans la procédure hiérarchique ci-dessus sont adaptés pour la multiplicité des analyses. Tous les autres critères sont donc purement exploratoires, sans prise en compte de la multiplicité des analyses.

Analyses intermédiaires

- Survie sans maladie : une analyse intermédiaire a été planifiée a priori, lors de la survenue d'environ 190 événements dans la population PD-L1≥1% de stades II-IIIA. Afin de contrôler la multiplicité des analyses, les seuils ont été calculés en utilisant la fonction de Hwang-Shih-DeCani avec un paramètre gamma de -0,9.
- Survie globale : 4 analyses intermédiaires de la survie globale ont été planifiées a priori en population ITT : la 1ère lors de l'analyse intermédiaire de la survie sans maladie (cf. ci-dessus) ou lors de la survenue d'environ 254 événements, la 2nde lors de l'analyse finale de la survie sans maladie ou lors de la survenue d'environ 333 événements, la 3ème lors de la survenue d'environ 412 événements et la 4ème lors de la survenue d'environ 497 événements. Afin de contrôler la multiplicité des analyses, différents seuils ont été définis pour ces analyses.

Résultats :

➔ Effectifs

Au total**,** 1280 patients ont été inclus dans l'étude : 1269 ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de platine, et 11 patients sont sortis de l'étude avant de l'avoir reçue. Parmi les 1269 patients ayant reçu la chimiothérapie, 199 sont sortis de l'étude avant la sélection pour la randomisation (avec notamment

69 retraits de consentement, 30 survenues d'événements indésirables, 27 récidives et 19 décès). Parmi les 1070 patients ayant été évalués pour les critères de randomisation, 1005 patients ont finalement été randomisés (498 dans le groupe surveillance et 507 dans le groupe atezolizumab). Ces 1005 patients constituent la population ITT.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Les principales caractéristiques des patients randomisés dans l'étude IMpower010 sont décrites ci-dessous.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IMpower010

	Surveillance (N=498)	Atezolizumab (N=507)	Total (N=1005)
Age, ans			
Médiane (min-max)	62 (26-84)	62 (33-83)	62 (26-84)
Sexe			
Homme	335 (67%)	337 (67%)	672 (67%)
ECOG			
0	283 (57%)	273 (54%)	556 (55%)
1	214 (43%)	232 (46%)	446 (44%)
2	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Tabac			
Jamais	108 (22%)	114 (23%)	222 (22%)
Actuel	86 (17%)	76 (15%)	162 (16%)
Ancien fumeur	304 (61%)	317 (63%)	621 (62%)
Stade à l'inclusion			
IB	47 (9%)	49 (10%)	96 (10%)
II	237 (48%)	244 (48%)	481 (48%)
IIIA	214 (43%)	214 (42%)	428 (43%)
Histologie			
Epidermoïde	167 (34%)	179 (35%)	346 (34%)
Non-épidermoïde	331 (67%)	328 (65%)	659 (66%)
Délai depuis le diagnostic initial, mois			
Médiane (min-max)	5 (2-13)	5 (2-10)	5 (2-13)
Mutation EGFR ou ALK			
Oui	82 (17%)	67 (13%)	149 (15%)
Non	230 (46%)	221 (44%)	451 (45%)
Statut inconnu	186 (37%)	219 (43%)	405 (40%)
Statut PD-L1 (test SP263)			
≥ 1%	252 (52%)	283 (57%)	535 (55%)
≥ 50%	127 (26%)	131 (27%)	258 (26%)

totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis

➔ Gel de bases de données

Le laboratoire a soumis 2 gels de bases de données :

- 21/01/2021 : correspondant à la 1ère analyse intermédiaire de survie sans maladie, planifiée a priori
- 18/04/2022 : correspondant à la 1ère analyse intermédiaire de survie globale

➔ Critères de jugement principal

Conformément au plan d'analyse statistique, la 1ère analyse intermédiaire de survie sans maladie a été effectuée après la survenue de 194 événements dans la population PD-L1≥1% de stade II-IIIA. Lors de cette analyse (gel de base du 21/01/2021), le suivi médian était de 32,2 mois (min-max : 0,0-58,8).

Compte-tenu de l'évaluation de la survie sans maladie par l'investigateur, dans une étude en ouvert, la FDA a demandé la réalisation d'une évaluation par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement (BICR, *blinded independent central review*). Cette demande ayant été réalisée a posteriori, l'ensemble des analyses par le BICR n'est pas encore disponible. En octobre 2022, la dernière analyse cumulative par le BICR incluait 87% de la population ITT. **A noter qu'il existe une incertitude sur la consolidation définitive des données analysées par le BICR. La lecture des analyses réalisées avec un niveau croissant de complétude (81% puis 87% de la population ITT) suggère que certains patients, pourtant déjà analysés par le BICR, pourraient être réinterprétés lors d'analyses ultérieures, conduisant à un changement de l'évaluation. La validité des résultats ne peut donc pas être assurée.**

Les résultats de la survie sans maladie, dans les 3 populations incluses dans la séquence hiérarchique, sont décrits dans le tableau ci-dessous. **A noter que l'analyse par le BICR étant post-hoc et réalisée de manière fractionnée, la valeur du p n'est pas mentionnée, du fait notamment de son non ajustement pour la multiplicité (inflation du risque α)**.

Tableau 2 : Survie sans maladie, dans les 3 populations de la séquence hiérarchique, selon l'investigateur et selon le BICR

	Analyse par l'investigateur	Analyse BICR
1er critère hiérarchisé : survie sans maladie en population PD-L1≥1% stades II-IIIA		
N	476	416 (soit 87% des 476)
Médiane surveillance, mois [IC95%]	35,3 [29,0-NE]	38,5 [30,1-NE]
Médiane atezolizumab, mois [IC95%]	NE [36,1-NE]	NE [36,5-NE]
$HR_{stratifié}$ [IC95%]	0,66 [0,50-0,88]	0,70 [0,51-0,97]
p	0,0039	
2ème critère hiérarchisé : survie sans maladie en population stades II-IIIA (tous PD-L1)		
N	882	764 (soit 87% des 882)
Médiane surveillance, mois [IC95%]	35,3 [30,4-46,4]	42,1 [33,5-50,3]
Médiane atezolizumab, mois [IC95%]	42,3 [36,0-NE]	42,1 [35,5-NE]
$HR_{stratifié}$ [IC95%]	0,79 [0,64-0,96]	0,92 [0,73-1,16]
p	0,0205	
3ème critère hiérarchisé : survie sans maladie en population ITT		
N	1005	879 (soit 87% des 1005)
Médiane surveillance, mois [IC95%]	37,2 [31,6-NE]	44,4 [38,5-NE]
Médiane atezolizumab, mois [IC95%]	NE [36,1-NE]	NE [38,5-NE]
$HR_{stratifié}$ [IC95%]	0,81 [0,67-0,99]	0,92 [0,74-1,16]
p	NS	
Arrêt de la séquence hiérarchique (basée sur l'analyse par l'investigateur)		

Conformément à la planification a priori, la survie sans maladie selon l'investigateur n'étant pas significative en population ITT, la séquence hiérarchique a été stoppée, et la survie globale en population ITT ne devait pas être formellement testée.

Plusieurs limites sont à souligner concernant les résultats de la survie sans maladie :

- Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, les résultats par le comité indépendant sont les plus pertinents. Néanmoins, les données sont incomplètes (87%). **Il existe donc une incertitude sur l'estimation des résultats par le comité indépendant. Cette incertitude est accentuée par le doute quant à la consolidation définitive de ces analyses par le comité indépendant** (cf. au-dessus).
- Malgré la non-exhaustivité (cf. point précédent), les analyses par le comité indépendant suggèrent, en l'état, **une surestimation initiale de l'efficacité, notamment de la taille d'effet (hazard ratio), de l'atezolizumab par l'investigateur**.
- Malgré la non-exhaustivité (cf. 1er point), les analyses par le comité indépendant suggèrent, en l'état, que la supériorité de l'atezolizumab mise en évidence lors de l'analyse par l'investigateur, pourrait ne pas être retrouvée.
- Les analyses par le comité indépendant sont post-hoc, fractionnées et ne sont pas ajustées pour la multiplicité des analyses : **elles exposent à l'inflation du risque α**.

L'analyse des événements constitutifs de la survie sans maladie selon l'investigateur a mis en évidence un nombre de décès numériquement plus important dans le groupe atezolizumab, par rapport au groupe surveillance, dans toutes les populations de la séquence hiérarchiques. A noter, et malgré sa non-exhaustivité, que l'analyse par le BICR a suggéré des résultats similaires. Ces données sont présentées ci-dessous.

Tableau 3 : Détail des événements de survie sans maladie, selon l'investigateur et le BICR

	Analyse par l'investigateur		Analyse BICR (87% des données)	
	Surveillance	Atezolizumab	Surveillance	Atezolizumab
DFS PD-L1≥1% stades II-IIIA				
$N_{analysés}$	228	248	195	221
$N_{événements}$	105 (46%)	88 (36%)	81 (42%)	70 (32%)
Dont décès	3	15	15	17
Dont récidive	102	73	66	53
DFS stades II-IIIA				
$N_{analysés}$	440	442	378	386
$N_{événements}$	198 (45%)	173 (39%)	145 (38%)	141 (37%)
Dont décès	9	26	29	31
Dont récidive	189	147	116	110
DFS ITT				
$N_{analysés}$	498	507	433	446
$N_{événements}$	212 (43%)	187 (37%)	156 (36%)	150 (34%)
Dont décès	9	31	31	38
Dont récidive	203	156	125	112

➔ Critères de jugement secondaires exploratoires planifiés a priori

- **Survie globale en population ITT** (au 21/01/2021) : compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique, la survie globale en population ITT au 21/01/2021 est purement exploratoire. La médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes, $HR_{stratifié}$=1,07 [IC95% : 0,80-1,42].
- **Survie globale en population ITT** (au 18/04/2022) : il s'agissait de la 2nde analyse intermédiaire de survie globale planifiée a priori. Le suivi médian était de 45 mois (min-max : 0-73). La médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes, $HR_{stratifié}$=1,00 [IC95% : 0,78-1,28]. **Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie globale en population ITT lors de cette 2nde analyse intermédiaire.**
- **Survie sans maladie dans la population PD-L1≥50% de stades II-IIIA** (au 21/01/2021) : cette analyse a été planifiée a priori, mais sans ajustement pour la multiplicité des analyses. Elle est donc purement exploratoire. Les résultats, selon l'investigateur et le comité indépendant sont présentés ci-dessous.

Tableau 4 : Survie sans maladie dans la population PD-L1≥50% de stades II-IIIA, selon l'investigateur et le comité indépendant

	Analyse par l'investigateur	Analyse BICR
Critère exploratoire planifié a priori : survie sans maladie en population *PD-L1≥50% stades II-IIIA*		
N	229	204 (soit 89% des 229)
Médiane surveillance, mois [IC95%]	35,7 [29,7-NE]	50,3 [29,6-NE]
Médiane atezolizumab, mois [IC95%]	NE [42,3-NE]	NE [NE-NE]
$HR_{stratifié}$ [IC95%]	0,47 [0,29-0,75]	0,50 [0,30-0,84]

Comme pour les précédents résultats de survie sans maladie, et en plus de son caractère exploratoire, certaines limites sont à souligner pour cette dernière analyse :

- Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, les résultats par le comité indépendant sont les plus pertinents. Néanmoins, les données sont incomplètes (89%). **Il existe donc une incertitude sur l'estimation des résultats par le comité indépendant, avec l'incertitude ajoutée par le doute sur la consolidation de ces analyses.**
- Malgré la non-exhaustivité (cf. point ci-dessus), l'analyse par le comité indépendant suggère, en l'état, **une surestimation initiale de l'efficacité, notamment l'estimation ponctuelle de la taille d'effet (hazard ratio), de l'atezolizumab par l'investigateur**.
- **L'analyse par l'investigateur n'est pas ajustée pour la multiplicité et est donc exposée à un risque α augmenté et non contrôlé**.
- **L'analyse par le comité indépendant est post-hoc et n'est pas ajustée pour la multiplicité des analyses : elle expose à un risque α augmenté et non contrôlé**.

➔ Analyses post-hoc à la demande de l'EMA, et restriction du périmètre de l'AMM

Compte tenu notamment du nombre numériquement plus important de décès dans le groupe atezolizumab, par rapport au groupe surveillance, dans certaines populations, l'EMA a demandé des analyses post-hoc dans certaines populations, et restreint l'AMM aux patients avec un risque élevé de récidive, avec PD-L1 ≥ 50 % sans mutation EGFR ni réarrangement ALK.

Les analyses post-hoc suivantes ont été réalisées, à la demande de l'EMA :

- Survie sans maladie et survie globale dans la population PD-L1 1-49% de stade II-IIIA
- Survie globale dans la population PD-L1 ≥ 50% de stade II-IIIA
- Survie sans maladie et survie globale dans la population de stade IB

- Survie sans maladie et survie globale dans la population PD-L1 ≥ 50% de stade II-IIIA sans mutation EGFR ni réarrangement ALK

Les résultats ($HR_{stratifiés}$) de ces analyses sont présentés ci-dessous. A noter que seule l'analyse par l'investigateur de la survie sans maladie a été fournie.

Tableau 5 : Résultats des analyses post-hoc demandées par l'EMA

	Survie sans maladie selon l'investigateur	Survie globale
PD-L1 1-49% stade II-IIIA N=247	HR=0,85 [IC95% :0,58-1,23]	HR=1,17 [IC95% :0,67-2,03]
Stade IB N=123	HR=1,15 [IC95% :0,53-2,48]	HR=3,0 [IC95% :0,89-9,94]
PD-L1 ≥ 50% stade II-IIIA N=219		HR=0,40 [IC95% :0,20-0,81]
PD-L1 ≥ 50% stade II-IIIA EGFR- ALK- N=209	HR=0,49 [IC95% :0,29-0,81]	HR=0,39 [IC95% :0,18-0,82]

Pour rappel, le statut EGFR/ALK était inconnu pour 40% des patients de l'étude. Dans la population de l'AMM (PD-L1≥50% de stades II-IIIA sans mutation EGFR ni translocation ALK), l'analyse de la survie sans maladie par l'investigateur a comptabilisé 2 décès et 43 récidives dans le groupe surveillance, et 3 décès et 21 récidives dans le groupe atezolizumab.

Ces analyses supplémentaires, dont celle correspondant à la population de l'AMM (n=209), comportent néanmoins des limites méthodologiques majeures :

- **il s'agit d'analyses réalisées sur des sous-groupes, définis de manière post-hoc et non prévues a priori,**
- **aucune recherche ni test d'interaction n'a été réalisée pour ces analyses,**
- **ces analyses ne sont pas ajustées pour la multiplicité, exposant à un risque α augmenté,**
- **les populations définies selon le PD-L1 (1-49% ou ≥50%, statut TC uniquement) ne suivaient pas strictement la stratification utilisée lors de la randomisation (statuts TC et IC), exposant à un risque de biais de sélection,**
- **pour la survie sans maladie, seules les évaluations par l'investigateur ont été fournies : compte tenu du risque de biais dans cette étude en ouvert, avec une surestimation initiale vraisemblable de la taille d'effet par l'investigateur par rapport au comité indépendant, dans les analyses précédentes, les résultats de ces analyses post-hoc et leurs effets vraisemblablement surestimés,**
- **pour la survie globale, il convient de rappeler que la 2nde analyse intermédiaire de survie globale en population ITT n'a pas mis en évidence de différence entre le groupe atezolizumab et le groupe surveillance. Dans ce contexte, les résultats de survie globale observés dans des sous-groupes définis de manière post-hoc, sans ajustement sur la multiplicité ni respect des facteurs de stratifications, sont exposés à un risque de faux positifs non contrôlé.**

Au total, ces analyses post-hoc, dont celle en population AMM, ne peuvent être considérées que comme purement exploratoires, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

➔ **Traitement anti-cancéreux ultérieurs**

Au 21/01/2021, dans la population ITT, 135 patients (27%) du groupe surveillance et 107 patients (21%) du groupe atezolizumab avaient reçu au moins un traitement anti-cancéreux ultérieur. Il s'agissait majoritairement de carboplatine (12% dans le groupe surveillance et 9% dans le groupe atezolizumab), de paclitaxel (6% et 4%), de pemetrexed (5% et 4%), de pembrolizumab (6% et 2%), de cisplatine (4% chacun) et de docétaxel (5% et 3%). A noter que les patients pouvaient avoir reçu plusieurs traitements.

7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude IMpower010 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

Au total, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée sur la qualité de vie.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude IMpower010

Les données de tolérance de l'étude IMpower 010 sont celles issues du gel de données du 21/01/2021, portant sur la population de tolérance (n=990 patients, 495 dans chaque groupe). Parmi les 495 patients ayant reçu de l'atezolizumab, la durée médiane de traitement a été de 10,4 mois (min-max : 0-16).

Les principaux résultats de tolérance sont présentés ci-dessous.

Tableau 6 : Principaux résultats de tolérance de l'étude IMpower010

	Population de tolérance (n=990)		Population PD-L1≥50% de stades II-IIIA (n=225)	
	Surveillance (n=495)	Atezolizumab (n=495)	Surveillance (n=112)	Atezolizumab (n=113)
Au moins un EI	350 (71%)	459 (93%)	78 (70%)	107 (95%)
EI de grades 3-4	57 (12%)	108 (22%)	13 (12%)	23 (20%)
EI graves	42 (9%)	87 (18%)	6 (5%)	17 (15%)
EI conduisant au décès	3 (1%)	8 (2%)	0	0
EI conduisant à l'interruption totale du traitement	0	90 (18%)	0	21 (19%)

EI : événement indésirable

Les EI d'intérêt, notamment ceux d'origine immunologiques, risques connus et identifiés dans le PGR de l'atezolizumab, ont été rapportés chez 10% des patients du groupe surveillance et 52% des patients du groupe atezolizumab (dont respectivement 1% et 8% de grades 3-4). Il s'agissait notamment d'hépatite d'origine immunologique (17% dans le groupe atezolizumab), de rash d'origine immunologique (18% dans le groupe atezolizumab), d'hypothyroïdie d'origine immunologique (17% dans le groupe atezolizumab) et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (7% dans le groupe atezolizumab).

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

Le résumé des risques du PGR de TECENTRIQ (atezolizumab), version 21.2, est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

7.3.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a soumis le PBRER couvrant les données du 18/05/2020 au 17/05/2021. Sur cette période :

- 6 signaux ont été réfutés et clos : COVID-19, cholangite sclérosante, syndrome hémolytique et urémique, cystite d'origine immunologique, sclérodermie, et un taux plus important d'EI fatals qu'observés dans l'étude CO41101 ;
- 1 signal a été validé, considéré comme un risque identifié important et a été ajouté dans le PGR : réactions sévères cutanées ;
- 2 signaux ont été validés, considérés comme des risques identifiés mais n'entrant pas dans la catégorie des risques importants : psoriasis et rhinorrhée

7.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumb) dans son extension d'indication pour le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), repose sur les résultats d'une étude de phase III en ouvert (IMpower 010).

Au total, 1280 patients ont été inclus dans l'étude, 1269 ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de platine, et 1005 patients ont été randomisés (population ITT) pour recevoir l'atezolizumab ou une surveillance (*best supportive care*). Au sein de la population ITT, l'âge médian était de 62 ans (min-max : 26-84), la majorité des patients étaient des hommes (67%), avaient un score ECOG 0 (55%) ou 1 (44%), et étaient des anciens fumeurs (62%) ou fumeurs actuels (16%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 5 mois (min-max : 2-13). Le statut mutationnel EGFR ou ALK était inconnu chez 40% des patients.

➔ Efficacité (dont qualité de vie)

Le critère de jugement principal a été la survie sans maladie évaluée par l'investigateur. Une analyse hiérarchique a été planifiée pour analyser la survie sans maladie selon l'investigateur dans 3 populations successives : PD-L1 ≥ 1% (test SP263) de stades II-IIIA, stades II-IIIA et population ITT. **Compte-tenu**

de l'évaluation de la survie sans maladie par l'investigateur, dans une étude en ouvert, la FDA a demandé la réalisation d'une évaluation par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement (BICR, blinded independent central review). Cette demande ayant été réalisée a posteriori, l'ensemble des analyses par le BICR n'est pas encore disponible. En octobre 2022, la dernière analyse cumulative par le BICR incluait 87% de la population ITT. **A noter que l'analyse par le BICR étant post-hoc, elle n'est pas ajustée pour la multiplicité (inflation du risque α). Par ailleurs, les résultats étant incomplets, ils ne sont pas strictement interprétables.** A noter qu'il existe de surcroit une incertitude sur la consolidation définitive des données analysées par le BICR. La lecture des analyses réalisées avec un niveau croissant de complétude (81% puis 87% de la population ITT) suggère que certains patients, pourtant déjà analysés par le BICR, pourraient être réinterprétés lors d'analyses ultérieures, conduisant à un changement de l'évaluation. **La validité des résultats ne peut donc pas être assurée.**

Lors de la 1ère analyse intermédiaire (planifiée a priori et contrôlée pour la multiplicité des analyses), le suivi médian était de 32,2 mois (min-max : 0,6-58,8).

La supériorité de l'atezolizumab a été mise en évidence, en **survie sans maladie évaluée par l'investigateur**, dans la population PD-L1 ≥ 1% (test SP263) de stades II-IIIA ($HR_{stratifié}$: 0,66 [IC95% : 0,50-0,88]) et dans la population de stades II-IIIA ($HR_{stratifié}$: 0,79 [IC95% : 0,64-0,96]). Aucune différence n'a été mise en évidence en population ITT ($HR_{stratifié}$: 0,81 [0,67-0,99]). **Ces populations ne correspondent cependant pas à la population finalement retenue pour l'AMM**.

Bien que non exhaustives (87% des patients) et avec un doute concernant leur consolidation, les analyses réalisées par le comité indépendant suggèrent, en l'état, une surestimation initiale vraisemblable de l'efficacité de l'atezolizumab par les investigateurs, notamment de la taille d'effet (hazard ratio).

L'analyse des événements constitutifs de la survie sans maladie selon l'investigateur a mis en évidence un nombre de décès numériquement plus important dans le groupe atezolizumab, par rapport au groupe surveillance, dans toutes les populations de la séquence hiérarchiques. A noter, et malgré sa non-exhaustivité, que l'analyse par le BICR a suggéré des résultats similaires.

Lors de la 2ème analyse intermédiaire prévue au protocole et ajustée pour la multiplicité, aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie globale dans la population ITT (critère secondaire hiérarchisé).

Compte tenu notamment du nombre numériquement plus important de décès dans le groupe atezolizumab, par rapport au groupe surveillance, l'EMA a demandé des analyses post-hoc dans certaines populations (sous-groupes), et restreint l'AMM aux patients avec un risque élevé de récidive, avec PD-L1 ≥ 50 % sans mutation EGFR ni réarrangement ALK. **Les résultats de ces analyses, dont celle en population AMM, comportent des limites méthodologiques importantes : analyses en sous-groupes non prévues a priori, post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans recherche d'interaction, sur des populations définies utilisant un critère de stratification différent de ceux utilisés lors de la randomisation.** A noter que pour ces analyses post-hoc, seuls les résultats de l'évaluation par l'investigateur ont été fournis pour la survie sans maladie (surestimation de l'effet vraisemblable). **Au total, ces analyses sont purement exploratoires, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.**

Aucune analyse de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude IMpower 010.

➔ Tolérance

La population de tolérance était composée de 990 patients. La durée médiane de traitement par atezolizumab (n=495) a été de 10,4 mois (min-max : 0-16).

Une proportion plus importante de patients ayant présenté au moins un EI a été observée chez les patients du groupe atezolizumab par rapport à ceux du groupe surveillance (93% versus 71%).

De la même manière, une proportion plus importante d'EI de grades 3-4 (22% versus 12%) et d'EI graves (18 versus 9%) ont été observées chez les patients du groupe atezolizumab.

Un EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement a été observé chez 18% des patients du groupe atezolizumab.

Les EI d'intérêt, notamment ceux d'origine immunologique, risques connus et identifiés dans le PGR de l'atezolizumab, ont été rapportés chez 10% des patients du groupe surveillance et 52% des patients du groupe atezolizumab

➔ Discussion

Au total, les résultats d'efficacité disponibles (survie sans maladie évaluée par l'investigateur et survie globale) dans le libellé de l'AMM sont issus d'analyses en sous-groupes, définies de manière post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans qu'aucune interaction n'ait été étudiée et sur une population définie sans en utilisant un critère de stratification différent de ceux utilisés lors de la randomisation de l'étude IMpower010. Ces analyses sont donc purement exploratoires, et exposent à un risque de biais de sélection et d'inflation du risque α.

L'estimation initiale de la taille d'effet concernant la survie sans maladie par l'investigateur est vraisemblablement surestimée, compte tenu du caractère ouvert de l'étude, et des résultats inférieurs suggérés par l'analyse de 87% des données par un comité indépendant. Par ailleurs, la consolidation définitive des résultats déjà transmis par le comité indépendant n'étant pas assurée, il existe une incertitude supplémentaire concernant la validité de ces analyses. Au total, compte tenu de ces limites, il existe une incertitude sur l'estimation de la taille d'effet de TECENTRIQ (atezolizumab), par rapport à la surveillance. Les résultats présentés dans cet avis, doivent donc être interprétés avec prudence.

Aucune démonstration d'un gain en survie globale n'a encore été formellement démontrée en population ITT (2ème analyse intermédiaire sur les 4 planifiées, critère secondaire hiérarchisé). Dans ce contexte, et compte tenu des limites déjà soulignées concernant l'analyse des données dans la population de l'AMM (post-hoc, non ajustées, etc.), les résultats suggérés en survie globale dans le sous-groupe retenu pour l'AMM ne peuvent pas être considérés comme démonstratifs.

Il existe par ailleurs un surcroît de toxicité établi par rapport à la surveillance. Ce profil de tolérance, probablement plus acceptable dans une situation métastatique ou de recours, est en revanche plus questionnable dans cette situation adjuvante, en l'absence d'une démonstration robuste d'un gain significatif pour le patient. Il convient de rappeler que, dans ce contexte de situation adjuvante, entre 37% et 63% des patients (selon le stade d'extension à l'exérèse) ne présenteront aucune rechute (quasi équivalent de guérison), avec une surveillance comme seule prise en charge.

La transposabilité des résultats de l'étude IMpower010, obtenus avec une posologie de 1200 mg toutes les 3 semaines, aux autres posologies validées de l'AMM (840 mg toutes les 2 semaines, ou 1680 mg toutes les 4 semaines), est incertaine. De même, la transposabilité aux patients avec un statut ECOG>1, non inclus dans l'étude, ne peut être assurée.

Par ailleurs, dans ce contexte de situation adjuvante, pour lequel il est estimée qu'entre 37% et 63% des patients ne rechuteront pas (quasi équivalent de guérison) sans prise en charge additionnelle (surveillance), la Commission regrette vivement l'absence de donnée de qualité de vie dans ce dossier.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites méthodologiques majeures soulignées, l'impact supplémentaire de TECENTRIQ (atezoliazumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, TECENTRIQ (atezolizumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical non couvert identifié.

7.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
IMpower030	Une étude de phase III, en double aveugle, multicentrique et randomisée évaluant l'efficacité du traitement néoadjuvant par atezolizumab ou placebo en association avec une chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade II, IIIA ou IIIB résécable.	2024
FALCONS	Étude nationale, rétrospective, observationnelle sur des patients atteints de CBNPC utilisant la base de données EPITHOR.	2022-2025

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic. Aux stades localisés (stades I et II) une prise en charge chirurgicale d'emblée peut être proposée chez les patients considérés comme éligibles (exérèse complète estimée possible, absence de contre-indication à la chirurgie d'exérèse). Au stade localement avancé IIIA, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée, chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, ou radio-chimiothérapie suivie d'immunothérapie.

En cas de stade II ou III, une chimiothérapie adjuvante à base de platine est recommandée en cas de chirurgie d'emblée avec résection complète, notamment l'association cisplatine-vinorelbine ou cisplatine-pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non-épidermoïde). Il n'est pas recommandé de chimiothérapie adjuvante en cas de stade I.

En l'absence de mutation EGFR, la suite de la prise en charge consiste en une surveillance.

Place de TECENTRIQ (atezolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte :

- **les limites méthodologiques majeures associées aux analyses d'efficacité réalisées dans la population finalement retenue pour l'AMM (notamment analyses en sous-groupes, post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans interaction recherchée, utilisant un critère de stratification différent de ceux utilisés dans la randomisation), ne permettant d'en tirer aucune conclusion formelle ;**
- **le contexte de situation adjuvante, dans laquelle une proportion estimée entre 37% et 63% des patients ne va pas rechuter (quasi équivalent de guérison), sans prise en charge additionnelle ;**
- **le surcroît de toxicité associé à l'utilisation de TECENTRIQ (atezolizumab), par rapport à la surveillance, dans le contexte de situation adjuvante évoqué ci-dessus ;**

la Commission de la Transparence estime que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

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

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

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) est un médicament à visée curative.
- Considérant les limites méthodologiques majeures des données issues de l'étude IMpower010, avec des résultats en population AMM issus d'analyses en sous-groupes, post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans interaction recherchée, et utilisant des critères de stratification différents de ceux utilisés lors de la randomisation, ne permettant d'en tirer aucune conclusion formelle ; le surcroît de toxicité associé à l'utilisation de TECENTRIQ (atezolizumab) ; le contexte de situation adjuvante, dans laquelle une proportion estimée entre 37% et 63% des patients ne va pas rechuter (quasi équivalent de guérison) sans prise en charge additionnelle ; la Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables de TECENTRIQ (atezolizumab) est mal établi.
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique (cf. Comparateurs cliniquement pertinents). La Commission rappelle cependant qu'environ un patient sur deux ne rechutera pas (quasi équivalent de guérison), avec la surveillance comme seule prise en charge.
- TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle (cf. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer bronchique non à petites cellules,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur la qualité de vie, l'organisation des soins, le parcours de soins et/ou de vie,

TECENTRIQ (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

9.3 Population cible

Sans objet.

10. Autres Recommandations de la Commission

Sans objet.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 juillet 2022. Date d'examen : 23 novembre 2022. Date d'adoption : 14 décembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Association Patients en Réseau
Expertise externe	Non
Présentations concernées	**TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion** – 1 flacon en verre de 14 ml (CIP : 34009 550 678 9 4) **TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion** – 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6)
Demandeur	ROCHE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Carcinome urothélial • 21/09/2017 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie 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 ; • 02/07/2018 : modification du libellé d'AMM dans le traitement du carcinome urothélial chez les patients inéligibles au cisplatine avec une restriction de l'indication aux patients ayant une tumeur avec expression de PD-L1 ≥ 5%. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) • 21/09/2017 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie 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 ; • 05/03/2019 : Extension d'indication (EI) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées. • 03/09/2019 : EI en association au nab-paclitaxel et carboplatine, 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) ; • 30/04/2021 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) ;

	• 07/06/2022 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif). Cancer bronchique à petites cellules • 03/09/2019 : EI, en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu. Cancer du sein triple négatif : • 26/08/2019 : EI en association au nab-paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PDL1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Carcinome hépatocellulaire • 27/10/2020 : EI 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01FF05 (atezolizumab)

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

© Haute Autorité de santé – décembre 2022