

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Projet d'avis
24 janvier 2018**

*La demande examinée par la commission de la Transparence le 10 janvier 2018
ayant donné lieu à un projet d'avis adopté le 24 janvier 2018
a été retirée par le demandeur le 5 février 2018.*

atezolizumab**TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion****Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 550 420 06)**

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XC (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 ».

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<p>En l'état actuel du dossier, compte tenu de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, alors que cette comparaison était possible, en première ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine ; - la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, <p>la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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. »</p>
ASMR	Sans objet.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En l'état actuel du dossier, la Commission considère que TECENTRIQ n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, compte tenu de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment la chimiothérapie, en première ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.</p>

Projet d'avis - Demain

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>21/09/2017 (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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 (indication faisant l'objet du présent avis)- et dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq (en cours d'évaluation par la commission de la Transparence). <p>PGR européen</p> <p>AMM comportant une obligation de mise en place de mesures post-autorisation suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- soumission des résultats finaux des études IMvigor 210 (juin 2019) et IMvigor 211 (mai 2019) ;- soumission des résultats de l'étude IMvigor 130 (juillet 2021).										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>Mise en place d'un programme éducationnel (matériel éducationnel destiné aux médecins et carte d'alerte patient)</p> <p>ATU nominative depuis le 28/09/2016 chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (uniquement en renouvellement). ATU de cohorte suspendue chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitement et ayant un score ECOG de 0 ou 1 (aucun patient traité dans ce cadre).</p>										
Classification ATC	<p>2017</p> <table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr><tr><td>En attente</td><td>Atezolizumab</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	En attente	Atezolizumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Agents antinéoplasiques										
L01X	Autres agents antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
En attente	Atezolizumab										

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans deux indications distinctes, 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. Cette indication fait l'objet du présent avis;
- d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq (indication faisant l'objet d'un avis séparé).

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine.** (Cette indication fait l'objet du présent avis)

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

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines. Il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable. »

05 BESOIN MEDICAL

En France, l'incidence du cancer de la vessie a été estimée à 12 305 cas en 2015 (avec 4 961 décès), dont 80 % chez l'homme^{1,2}. Les tumeurs de la vessie sont le plus souvent des carcinomes urothéliaux (carcinome à cellules transitionnelles noté dans 90% des cas). Les tumeurs de la vessie infiltrantes du muscle - TVIM représentent 20 à 30% des diagnostics².

Le traitement en première ligne des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine notamment pour les patients éligibles au cisplatine avec les protocoles M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) ou M-VAC-HD (associé à G-CSF), PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) et GC (gemcitabine, cisplatine)^{3,4}. Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement en première ligne dépend des caractéristiques du patient (notamment la fonction rénale et le Performance Status ECOG) et les options thérapeutiques recommandées comportent les chimiothérapies à base de carboplatine (protocoles associant carboplatine et gemcitabine [CarboGem] ou carboplatine, gemcitabine et paclitaxel), l'association paclitaxel et gemcitabine, les mono-chimiothérapies à base de taxanes ou

¹ INCa. Les cancers en France en 2016. http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1

² HAS. Guide ALD – Cancer de la vessie – Mai 2010.

³ Bellmunt Clinical practice guidelines – Bladder cancer: ESMO Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25:40-8.

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder cancer. Version 3. May 2017.

de gemcitabine ou les soins de support^{3,4}. Le pembrolizumab (KEYTRUDA) a récemment obtenu une autorisation en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et est en cours d'évaluation à la CT.

Les données publiées en première ligne font état d'une médiane de survie globale de 9,3 mois (IC 95% non disponible) avec le protocole CarboGem⁵. Le pourcentage de patients inéligibles à un traitement de 1^{ère} ligne à base de cisplatine est estimé à 50% (les principales causes d'inéligibilité étant une clairance de la créatinine < 60 ml/min et une altération de l'état général avec un Performance Status > 1)⁶.

Après échec d'un traitement préalable à base de sels de platine, la survie des patients est inférieure à 1 an en présence d'un facteur de risque (médiane de survie de 7,3 mois) et inférieure à 6 mois en présence de deux à trois facteurs de risque (médiane de survie de 1,7 à 3,8 mois)⁷. Les facteurs de risque considérés chez ces patients sont : taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, Performance Status de 1 et présence de métastases hépatiques⁷.

Depuis 2009, la vinflunine (JAVLOR) a été autorisée en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine (2^{ème} ligne et plus). D'autres traitements sont recommandés, hors AMM, en deuxième ligne en monothérapie (gemcitabine, paclitaxel, docétaxel)^{3,4}.

Deux anticorps monoclonaux ont également été autorisés en 2^{ème} ligne et plus:

- nivolumab (OPDIVO),
- pembrolizumab (KEYTRUDA) (AMM du 24/08/2017, en cours d'évaluation à la CT).

Les données publiées sur les traitements de deuxième ligne font état d'une médiane de survie globale de :

- 7,2 mois avec la vinflunine (IC 95% [6,3 ; 8,1])⁸,
- et de 7 à 9 mois avec le paclitaxel ou le docétaxel et 5 à 13 mois avec la gemcitabine (autres traitements utilisés en deuxième ligne selon les recommandations)⁹.

Compte tenu des résultats des traitements disponibles en seconde ligne, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

Par ailleurs, il existe un besoin médical important de disposer de traitements efficaces et bien tolérés du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles au cisplatine.

⁵ De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II - results of EORTC Study 30986. J Clin Oncol 2012; 30: 191-9.

⁶ Pfister C, Rouprêt C, Neuzillet Y et al. Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013 ; 23 : S105-25.

⁷ Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. J Clin Oncol 2010; 28:1850-55.

⁸ Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Oncology 2016; 27: 49-61.

⁹ Ortmann CA and Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. Future Oncol 2013;9:1637-51.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement de première ligne des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine notamment pour les patients éligibles au cisplatine avec les protocoles M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) ou M-VAC-HD (associé à G-CSF), PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) et GC (gemcitabine, cisplatine).

Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement en première ligne dépend des caractéristiques du patient (notamment la fonction rénale et le Performance Status ECOG) et les options thérapeutiques recommandées comportent les chimiothérapies à base de carboplatine (protocoles associant carboplatine et gemcitabine ou carboplatine, gemcitabine et paclitaxel), l'association paclitaxel et gemcitabine, et les taxanes ou la gemcitabine en monothérapie^{3,4}. Aucun de ces traitements n'a l'AMM en 1^{ère} ligne dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients inéligibles au cisplatine (la gemcitabine a l'AMM en association au cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique).

Le pembrolizumab (KEYTRUDA) a récemment obtenu une autorisation en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

Tableau 1 : Traitements de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et inéligibles au cisplatine

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
KEYTRUDA ¹⁰ pembrolizumab MSD France	Oui (anticorps monoclonal)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. (AMM du 24/08/2017)	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

En 2^{ème} ligne et plus après une chimiothérapie à base de sels de platine, la vinflunine, le nivolumab et le pembrolizumab disposent d'une AMM. La gemcitabine est recommandée hors AMM en deuxième ligne en monothérapie ainsi que d'autres médicaments notamment le paclitaxel et le

¹⁰ KEYTRUDA n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent à ce stade car en cours d'évaluation par la Commission.

docétaxel^{3,4}. OPDIVO (nivolumab) a l'AMM en deuxième ligne de traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique (non remboursable à ce jour dans cette indication).

Tableau 2 : Traitements de 2ème ligne et plus chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
JAVLOR vinflunine Pierre Fabre Médicament	Non (vinca-alcaloïdes et analogues)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un performance status (PS) ≥ 2.	30/01/2015	Modéré	ASMR V dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine et dont le Performance Status (PS) < 1	Oui (agrément aux collectivités)
KEYTRUDA ¹⁰ pembrolizumab MSD France	Oui (anticorps monoclonal)	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. (AMM du 24/08/2017)	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

En 1^{ère} ligne de traitement chez les patients inéligibles au cisplatine : les comparateurs cliniquement pertinents sont les chimiothérapies citées (chimiothérapies à base de carboplatine (protocoles associant carboplatine et gemcitabine ou carboplatine, gemcitabine et paclitaxel), l'association paclitaxel et gemcitabine, et les taxanes ou la gemcitabine en monothérapie).

En 2^{ème} ligne de traitement et plus : les comparateurs cliniquement pertinents sont les chimiothérapies citées (vinflunine, gemcitabine, paclitaxel, docétaxel).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le traitement n'est actuellement pris en charge dans aucun pays européen (en cours).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- une étude de phase II (IMvigor 210), non comparative, ayant évalué l'efficacité de l'atezolizumab en termes de taux de réponse objective dans deux cohortes : chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine (cohorte 1) ou après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine (cohorte 2). Les résultats de la cohorte 2 ne sont pas rapportés ci-après au regard de l'étude de phase III IMvigor 211 détaillée ci-après;
- une étude de phase III (IMvigor 211), randomisée, contrôlée, ouverte, ayant comparé l'atezolizumab à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur parmi paclitaxel, docétaxel ou vinflunine chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, dont les résultats sont rapportés ci-après.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase II IMvigor 210 chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine (cohorte 1)

Etude IMvigor 210 ^{11,12}	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab chez des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine.
Méthode	Etude de cohorte non comparative.
Population étudiée	Adultes (> 18 ans), atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine. Deux sous-populations ont été définies pour l'analyse en fonction du taux d'expression PD-L1 par les cellules immunitaires (IC) : IC 2/3 et IC 1/2/3 (cf. annexe).
Critères principaux d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Adultes (> 18 ans)- Diagnostic de carcinome urothélial du bassinet, des uretères, de la vessie ou de l'urètre, confirmé histologiquement ou cytologiquement.- Maladie métastatique ou non résécable (T4b, ou tout N+ [N2-3] ou tout M1) ;- Échantillon de tumeur disponible afin d'estimer le niveau d'expression de PD-L1 des patients.- Performance Status ECOG de 0 à 2 ;- Pas de chimiothérapie préalable reçue dans le cadre du traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non opérable ;

¹¹ Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE and al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017; 389:67-76.

¹² Rosenberg JE, Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016; 387:1909-20.

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients considérés comme inéligibles à un traitement par cisplatine selon les critères suivants : dégradation de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 ml/min), perte de l'audition de 25 dB, neuropathie périphérique antérieure de grade ≥ 2, Performance Status ECOG de 2.
Critères principaux de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases cérébrales actives ou non traitées ; - Traitement anticancéreux dans les 3 semaines précédant le début du traitement (excepté radiothérapie palliative) ; - Administration préalable d'agoniste du CD137 ou de thérapies de blocage du point de contrôle immunitaire.
Traitement	Atezolizumab à la dose fixe de 1 200 mg par voie intraveineuse (I.V.) toutes les 3 semaines jusqu'à progression radiographique de la maladie.
Déroulement de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 13/05/2014. Fin de la période d'inclusion (dernier patient inclus) : 30/03/2015. Date d'extraction de base pour l'analyse principale: 14/09/2015.</p> <p>69 centres dans 8 pays dont: États-Unis (43 centres), Espagne (7 centres), Canada (7 centres), Royaume-Uni (3 centres) et France (3 centres ayant inclus 1 patient).</p>
Critère de jugement principal	Taux de réponse objective , défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), évaluées par le comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1.1, dans la population des patients traités et dans les sous-populations définies pour l'analyse en fonction du taux d'expression PD-L1 par les cellules immunitaires (IC) : IC 2/3 et IC 1/2/3 (cf. annexe).
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Autres critères de jugement exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP) et durée de la réponse (DR), évaluées par le comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1.1 ; - Taux de réponse objective, durée de la réponse et Survie sans progression (SSP), évalués par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un total de 25 patients de statut PD-L1 IC 2/3 a été estimé nécessaire pour détecter une augmentation du taux de réponse objective de 30% en valeur absolue par rapport au taux historique de 10% ¹³ , avec une puissance de 98% et un risque alpha bilatéral de 0,05. Sur la base d'une prévalence des IC 2/3 estimée à environ 30%, un objectif de 100 patients à inclure a été prévu.
Analyse statistique	<p>Une analyse intermédiaire et une analyse principale ont été prévues au protocole, avec un seuil de risque alpha de 0,1% pour l'analyse intermédiaire et 4,9% pour l'analyse principale. Pour contrôler le risque alpha une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée pour l'analyse dans les différentes populations pour chaque analyse. L'ordre hiérarchique a été le suivant : IC 2/3, puis IC 1/2/3 puis population totale. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés via la méthode de Clopper-Pearson.</p> <p>Aucun contrôle du risque alpha n'a été prévu pour l'analyse des critères secondaires.</p> <p>L'analyse principale a été effectuée après un suivi d'au moins 24 semaines du dernier patient inclus (extraction de base du 14/09/2015).</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> Amendement n°6 du 06/02/2015 : le critère de jugement principal est modifié et n'inclura pas le TRO évalué selon les critères RECIST 1.1 modifiés. Une analyse dans le sous-groupe des patients IC 1/2/3 est ajoutée pour le critère de jugement principal.</p>

¹³ Taux historique de 10% estimé à partir du taux de réponse objective de 36,1% observé dans l'étude de l'Organisation européenne de la recherche et du traitement du cancer EORTC 30986 ayant inclus 238 patients dont 119 patients traités par carboplatine-gemcitabine, et du taux de réponse objective de 0% chez les patients recevant les soins de support. La pondération de la moyenne a ensuite été réalisée en fonction de la répartition attendue des patients (25% carboplatine-gemcitabine, 75% soins de supports).

Résultats :

Au total, 123 patients ont été inclus dans la cohorte 1 (population ITT) et 4 patients n'ont pas reçu le traitement. A la date de l'analyse principale (14/09/2015), 67 patients étaient toujours traités et 52 étaient sortis de l'étude (dont 46 étaient décédés et 6 avaient quitté l'étude volontairement).

Caractéristiques des patients inclus

Tableau 3 : Etude IMvigor 210 - Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte 1 (patients inéligibles au cisplatine)

	Patients inéligibles au cisplatine (n=119)
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	71,8 (8,9)
Médiane (Min ; Max)	73,0 (51-92)
<65 ans, n (%)	20 (16,8)
≥65 ans, n(%)	99 (83,2)
Sexe, n (%)	
Hommes	96 (80,7)
Femmes	23 (19,3)
Statut tabagique, n (%)	
Fumeur/Ancien fumeur	84 (70,6)
Non-fumeur	35 (29,4)
Niveaux d'expression de PD-L1 (cf. annexe)	
IC 0	39 (32,8)
IC 1	48 (40,3)
IC 2/3	32 (26,9)
IC 1/2/3	80 (67,2)
Performance Status ECOG, n (%)	
0	45 (37,8)
1	50 (42,0)
2	24 (20,2)
Type de tumeur, n (%)	
Voies urinaires supérieures (uretères, bassinet)	32 (26,9)
Voies urinaires inférieures (vessie, urètre)	85 (71,4)
Autre	2 (1,7)
Stade de la maladie, n (%)	
Métastatique	110 (92,4)
Localement avancé non résecable/non métastatique	9 (7,6)
Localisation des métastases, n (%)	
Hépatique	25 (21,0)
Viscérale	78 (65,5)
Critères d'inéligibilité à un traitement par cisplatine (uniquement pour la cohorte 1)	
Insuffisance rénale	83 (69,7)
Perte de l'audition de 25 dB	15 (12,6)
Neuropathie périphérique antérieure de grade 2	7 (5,9)
Performance Status ECOG de 2 à l'inclusion	24 (20,2)
Performance Status ECOG de 2 à l'inclusion associé à une insuffisance rénale	8 (6,7)
Paramètres biologiques d'intérêt à l'inclusion, n (%)	
Hémoglobine <10 g/dl	19 (16,0)
Hémoglobine ≥10 g/dl	100 (84,0)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)	
Chirurgie	41 (34,5)
BCG intravésical	33 (27,7)
Antécédents de traitement par chimiothérapie à base de sels de platine, n (%)	
Cisplatine	18 (94,7)
Carboplatine	1 (5,3)
Autre	-
Nombre de schémas systémiques antérieurs dans un contexte métastatique, n (%)	
0	118 (99,2)
1	1 (0,8)
2	-
3	-
≥ 4	-

Résultats :

Critère de jugement principal : taux de réponse objective, évaluée par le comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1.1 (analyse séquentielle hiérarchisée), chez les patients inéligibles à un traitement par cisplatine.

Lors de l'analyse principale (14/09/2015), prévue au protocole, après un suivi médian de 8,5 mois, le taux de réponse objective a été de 21,9% (IC_{95%} [9,28 ; 39,97], p=0,0717 par rapport au taux historique de 10%, supérieur au seuil prédéfini de 0,049, **NS**) dans le sous-groupe des patients IC 2/3 (première analyse dans la séquence hiérarchique), avec 7 patients répondeurs sur 32, dont 1 réponse complète et 6 réponses partielles.

Il n'est pas possible de conclure à un taux de réponse objective supérieur à 10% dans le sous-groupe des patients IC 2/3 sur la base de cette analyse. La séquence hiérarchique a donc été stoppée. A noter que le taux de réponse historique de 10% a été choisi en prenant comme hypothèse qu'un quart des patients seraient éligibles à une chimiothérapie à base de carboplatine, alors que les patients inclus étaient éligibles à une chimiothérapie à base de carboplatine pour la majorité.

8.1.2 Etude de phase III IMvigor 211 chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine

Etude IMvigor 211 ¹⁴	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.
Méthode	Etude comparative, randomisée, en ouvert, par rapport à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur parmi paclitaxel, docétaxel ou vinflunine.
Population étudiée	Adultes (> 18 ans), atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Deux sous-populations ont été définies pour l'analyse en fonction du taux d'expression PD-L1 par les cellules immunitaires (IC) : IC 2/3 et IC 1/2/3 (cf annexe 1) ¹⁵ .
Critères principaux d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Adultes (> 18 ans)- Diagnostic de carcinome urothélial du bassinet, des uretères, de la vessie ou de l'urètre, confirmé histologiquement ou cytologiquement.- Maladie métastatique ou non résécable (T4b, ou tout N+ [N2-3] ou tout M1) ;- Échantillon de tumeur disponible afin d'estimer le niveau d'expression de PD-L1 des patients.- Performance Status ECOG de 0 ou 1 ;- Progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou rechute dans les 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante/néo-adjuvante à base de platine
Critères principaux de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Plus de 2 lignes antérieures de traitement par chimiothérapie ;- Métastases cérébrales actives ou non traitées ;- Traitement anticancéreux dans les 3 semaines précédant le début du traitement (excepté radiothérapie palliative) ;- Administration préalable d'agoniste du CD137 ou de thérapies de blocage du point de contrôle immunitaire.

¹⁴ Powles T, Durán I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2017; disponible en ligne : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)

¹⁵ L'expression de PD-L1 par les cellules immunitaires a été déterminée par immunohistochimie en utilisant le test VENTANA PD-L1 (cf. annexe pour la définition des niveaux d'expression de PD-L1)

Groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans l'un des deux groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab à la dose fixe de 1 200 mg par voie intraveineuse (I.V.) toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique (maintien du traitement possible même après progression radiologique) ou toxicité inacceptable ; - Chimiothérapie au choix de l'investigateur jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable: <ul style="list-style-type: none"> o Paclitaxel 175 mg/m² (I.V.) toutes les 3 semaines ; o Docétaxel 75 mg/m² (I.V.) toutes les 3 semaines ; o Vinflunine (I.V.) toutes les 3 semaines à la dose de : <ul style="list-style-type: none"> • 320 mg/m² (patients âgés de moins de 75 ans avec un Performance Status ECOG de 0) ; • 280 mg/m² (patients entre 75 et 80 ans avec un Performance Status ECOG de 1, une insuffisance rénale (IR) modérée ou ayant reçu précédemment une irradiation pelvienne ; • 250 mg/m² chez les patients âgés de plus de 80 ans ou ayant une IR sévère. <p>Une stratification a été effectuée sur les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie prévue (vinflunine versus taxanes) ; - Expression PD-L1 (IC 0/1 versus IC 2/3) ; - Nombre de facteurs de risque de Bellmunt (0 versus 1/2/3) : <ul style="list-style-type: none"> o Délai depuis la dernière chimiothérapie (< 90 jours ou ≥ 90 jours) ; o Performance Status ECOG > 0 ; o Hémoglobine < 10 g/dl ; - Métastases hépatiques (présence ou absence). <p>Les patients n'ont pas été autorisés à changer de groupe au cours de l'étude. Le protocole de chimiothérapie (vinflunine ou taxanes) a été choisi par l'investigateur avant randomisation. Un maximum de 40% de patients traités par taxanes a été autorisé dans le groupe chimiothérapie (amendement du 21/09/2015).</p>
Déroulement de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 13/01/2015. Fin de la période d'inclusion (dernier patient inclus) : 15/02/2016. Date d'extraction de base pour l'analyse principale: 13/03/2017.</p> <p>198 centres dans 29 pays dont : France (25 centres ayant inclus 176 patients), Espagne (19 centres), Royaume-Uni (17 centres), Italie (12 centres), Japon (22 centres).</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie globale (SG) dans la population totale ITT et dans les sous-populations définies pour l'analyse en fonction du taux d'expression PD-L1 par les cellules immunitaires (IC) : IC 2/3 et IC 1/2/3.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Dans l'ordre défini par l'analyse séquentielle hiérarchisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective, défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 ; - Survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. <p>Autres critères de jugement exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse ; - Qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>652 décès dans la population ITT, 403 chez les patients IC 1/2/3 et 152 chez les patients IC 2/3 étaient nécessaires pour démontrer une supériorité de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie avec un risque alpha bilatéral de 5% et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une puissance de 94% pour l'analyse chez les patients IC 2/3 avec un HR de 0,57 ; - une puissance de 98% pour l'analyse chez les patients IC 1/2/3 avec un HR de 0,68 ; - une puissance de 97% pour l'analyse dans la population totale des patients traités avec un HR de 0,74.

	<p>En tenant compte d'un taux annuel de patients perdus de vue de 5%, il a été prévu d'inclure 767 patients pour disposer d'au moins 230 patients avec un statut PD-L1 IC 2/3 et 537 patients avec un statut PD-L1 IC 1/2/3. La prévalence des patients IC 2/3 et IC 1/2/3 s'étant avérée inférieure à celle attendue (30 et 70% respectivement), le nombre total de patients inclus a été augmenté à 931 (amendement au protocole du 21/06/2016).</p>
Analyse statistique	<p>Le critère de jugement principal (survie globale) a été analysé dans trois populations : IC 2/3, IC 1/2/3 et population totale des patients traités. Pour contrôler le risque alpha une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IC 2/3, 2. puis IC 1/2/3 3. puis population totale des patients traités. <p>Les comparaisons de la survie globale entre les deux groupes de traitement ont été réalisées par un test du log-rank stratifié avec un risque alpha bilatéral de 5%. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie globale médiane pour chaque groupe de traitement et pour la construction des courbes de survie. La méthode de Brookmeyer-Crowley a été utilisée dans le calcul de l'intervalle de confiance à 95% pour la médiane de survie globale de chaque groupe de traitement.</p> <p>Pour l'analyse des critères secondaires (taux de réponse et SSP), une procédure séquentielle hiérarchique a également été utilisée.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD subgraph CP [Critère principal : OS] OS_IC2_3[OS: IC2/3] --> OS_IC1_2_3[OS: IC1/2/3] OS_IC1_2_3 --> OS_ITT[OS: ITT] end subgraph CS [Critères secondaires : ORR & PFS] subgraph ORR ORR_IC2_3[ORR: IC2/3] --> ORR_IC1_2_3[ORR: IC1/2/3] ORR_IC1_2_3 --> ORR_ITT[ORR: ITT] end subgraph PFS PFS_IC2_3[PFS: IC2/3] --> PFS_IC1_2_3[PFS: IC1/2/3] PFS_IC1_2_3 --> PFS_ITT[PFS: ITT] end end OS_IC2_3 --> ORR_IC2_3 OS_IC2_3 --> PFS_IC2_3 OS_IC1_2_3 --> ORR_IC1_2_3 OS_IC1_2_3 --> PFS_IC1_2_3 OS_ITT --> ORR_ITT OS_ITT --> PFS_ITT </pre> </div> <p>Figure 1 : Analyse séquentielle hiérarchique</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> 26/03/2015: Ajout d'une analyse dans le sous-groupe de patients IC 1/2/3 (modification de la procédure séquentielle hiérarchisée).</p>

Résultats :

Au total, 931 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude, dont 467 dans le groupe atezolizumab et 464 dans le groupe chimiothérapie. Un total de 8 patients dans le groupe atezolizumab et de 21 patients dans le groupe chimiothérapie n'ont pas reçu le traitement.

A la date de l'analyse principale prévue au protocole (13/03/2017), 28,5% (133/467) des patients du groupe atezolizumab (dont 13,9% - 65/467 - toujours traités) et 19,2% (89/464) des patients du groupe chimiothérapie (dont 1,9% - 9/464 - toujours traités) étaient encore suivis dans l'étude.

Caractéristiques des patients inclus

Tableau 4 : Etude IMvigor 211 - Caractéristiques des patients inclus

	Groupe atezolizumab (n=467)	Groupe chimiothérapie (n=464)
Age (ans)		
Moyenne (écart type)	65,9 (9,6)	66,1 (9,3)
Médiane (Min ; Max)	67,0 (33-88)	67,0 (31-84)
<65 ans, n (%)	186 (39,8)	185 (39,9)
≥65 ans, n(%)	281 (60,2)	279 (60,1)
Sexe, n (%)		
Hommes	357 (76,4)	361 (77,8)

Femmes	110 (23,6)	103 (22,2)
--------	------------	------------

Projet d'avis - Demande retirée

Statut tabagique, n (%)		
Fumeur/Ancien fumeur	326 (69,8)	340 (73,3)
Non-fumeur	140 (30,0)	122 (26,3)
Non renseigné	1 (0,2)	2 (0,4)
Niveaux d'expression de PD-L1 (cf. annexe)		
IC 0	151 (32,3)	155 (33,4)
IC 1	200 (42,8)	191 (41,2)
IC 2/3	116 (24,8)	118 (25,4)
IC 1/2/3	316 (67,7)	309 (66,6)
Nombre de facteurs de risque de Bellmunt^a, n (%)		
0	145 (31,0)	140 (30,2)
1	214 (45,8)	208 (44,8)
2	86 (18,4)	96 (20,7)
3	22 (4,7)	20 (4,3)
Performance Status ECOG, n (%)		
0	218 (46,7)	207 (44,6)
1	249 (53,3)	257 (55,4)
Type de tumeur, n (%)		
Voies urinaires supérieures (uretères, bassinet)	126 (27,0)	110 (23,7)
Voies urinaires inférieures (vessie, urètre)	333 (71,3)	347 (74,8)
Autre	8 (1,7)	7 (1,5)
Histologie, n (%)		
Cellules transitionnelles uniquement	425 (91,0)	427 (92,0)
Prédominance de cellules transitionnelles	42 (9,0)	36 (7,8)
Non renseigné	-	1 (0,2)
Stade de la maladie, n (%)		
Métastatique	425 (91,0)	430 (92,7)
Localement avancé non résecable/non métastatique	81 (17,3)	73 (15,7)
Localisation des métastases, n (%)		
Hépatique	149 (31,9)	148 (31,9)
Viscérale	361 (77,3)	355 (76,5)
Atteinte ganglionnaire uniquement	54 (11,6)	66 (14,2)
Paramètres biologiques d'intérêt à l'inclusion, n (%)		
Hémoglobine <10 g/dl	65 (13,9)	73 (15,7)
Hémoglobine ≥10 g/dl	402 (86,1)	391 (84,3)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)		
Chirurgie	199 (42,6)	200 (43,1)
BCG intravésical	15 (3,2)	14 (3,0)
Place de la précédente chimiothérapie, n (%)		
Néo-adjuvant ou Adjuvant		
délai jusqu'à progression > 12 mois	4 (0,9)	4 (0,9)
délai jusqu'à progression ≤ 12 mois	117 (25,1)	108 (23,3)
non renseigné	2 (0,4)	-
Métastatique	336 (71,9)	344 (74,1)
Autre	8 (1,7)	8 (1,7)
Nombre de schémas systémiques antérieurs dans un contexte métastatique, n (%)		
0	131 (28,1)	120 (25,9)
1	249 (53,3)	261 (56,3)
2	79 (16,9)	74 (15,9)
≥ 3	8 (1,7)	9 (1,9)
Délai jusqu'à progression ou rechute après le dernier traitement systémique à base de sels de platine (n, %)		
≤ 3 mois	160 (34,3)	160 (34,5)
> 3 mois	307 (65,7)	304 (65,5)
Chimiothérapie attribuée		
Vinflunine	-	250 (53,9)
Taxanes (paclitaxel ou docétaxel)	-	214 (46,1)

a Les facteurs de risque de Bellmunt sont : un Performance Status ECOG ≥ 1, la présence de métastases hépatiques et un taux d'hémoglobine < 10 g/dl.

Critère de jugement principal : survie globale

Lors de l'analyse principale (13/03/2017), prévue au protocole, après un suivi médian de 17,3 mois et la survenue de 674 décès, la médiane de survie globale chez les patients IC 2/3 (première hypothèse testée selon la procédure séquentielle hiérarchique prévue au protocole) a été de 11,1 mois dans le groupe atezolizumab (IC_{95%} [8,6 ; 15,5]) et 10,6 mois dans le groupe chimiothérapie (IC_{95%} [8,4 ; 12,2]) (HR= 0,87, IC_{95%} [0,63 ; 1,21], p = 0,4134, supérieur au seuil prédéfini de 0,05, NS).

En l'absence de significativité statistique lors de l'analyse de la survie globale (critère de jugement principal) pour les patients IC 2/3 (première hypothèse testée selon la procédure séquentielle hiérarchique prévue au protocole), la séquence hiérarchique a été arrêtée et les résultats sur la survie globale chez les patients IC 1/2/3 et dans la population totale des patients traités sont présentés ci-après à titre informatif et descriptif (cf. tableau 5).

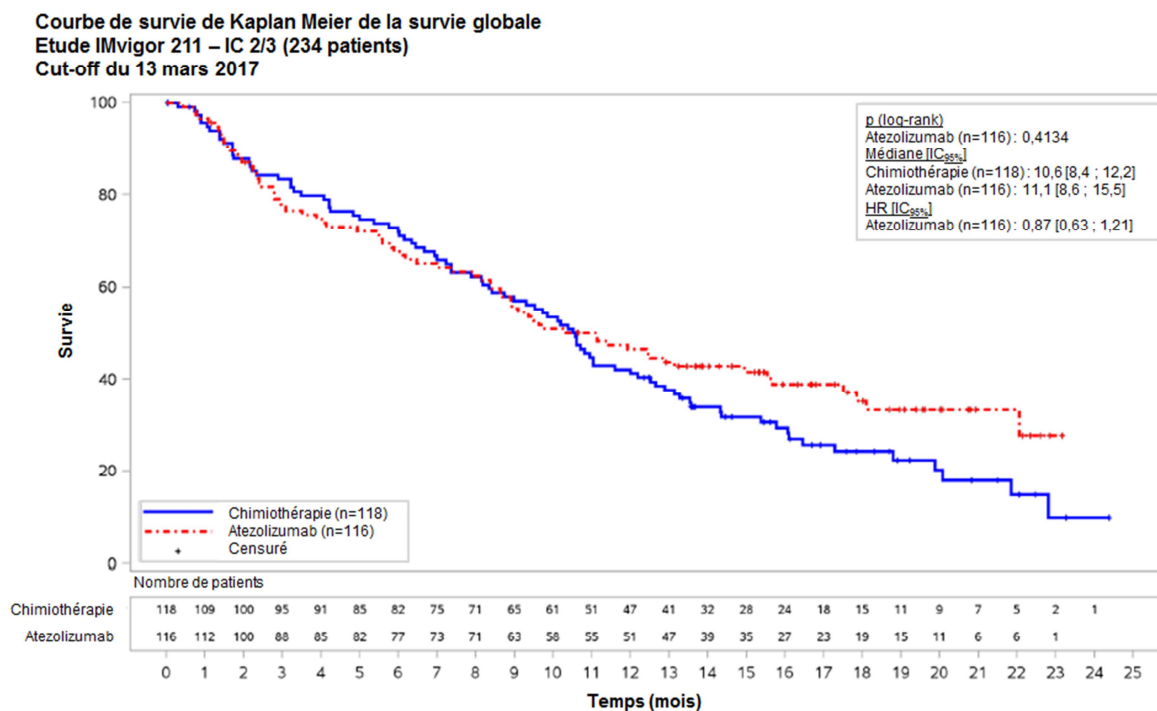
Tableau 5 : Etude IMvigor 211 chez les patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine - Résultats sur le critère de jugement principal: survie globale.

	Survie globale (critère de jugement principal) Analyse du 13/03/2017 après un suivi médian de 17,3 mois	
	Patients avec statut PD-L1 IC 2/3	
	Atezolizumab N=116	Chimiothérapie N=118
Nombre de patients avec données censurées, n (%)	44 (37,9)	30 (25,4)
Nombre de décès, n (%)	72 (62,1)	88 (74,6)
HR IC _{95%} p	0,87 [0,63 ; 1,21] 0,4134, supérieur au seuil prédéfini de 0,05, NS (séquence hiérarchique stoppée suite à l'absence de significative statistique)	
SG médiane (mois) IC _{95%}	11,1 [8,6 ; 15,5]	10,6 [8,4 ; 12,2]

* La valeur p est basée sur un test du log-rank stratifié selon les critères de stratification suivants utilisés pour la randomisation : chimiothérapie prévue (vinflunine versus taxanes) ; expression PD-L1 (IC 0/1 versus IC 2/3) ; nombre de facteurs de risque de Bellmunt (0 versus 1/2/3) et métastases hépatiques (présence ou absence).

A titre informatif et descriptif, les résultats des analyses en sous-groupes de la survie globale ont été semblables à ceux décrits ci-dessus en termes de HR.

Figure 2 : Etude IMVigor 211 (patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine) - Résultats sur le critère de jugement principal: courbes de Kaplan-Meier de survie globale (patients avec statut PD-L1 IC 2/3)



Critères de jugement secondaires avec analyse séquentielle hiérarchisée

En l'absence de significativité statistique lors de l'analyse de la survie globale (critère de jugement principal), la séquence hiérarchique a été arrêtée.

08.2 Qualité de vie des patients

Compte tenu du caractère ouvert et exploratoire des analyses sur la qualité de vie dans l'étude IMVigor 211, aucune conclusion ne peut être retenue et les résultats ne sont pas détaillés dans ce document. La qualité de vie n'a pas été étudiée dans l'étude de cohorte IMVigor 210.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques IMVigor 210 et IMVigor 211

Etude IMVigor 210

La population de tolérance (patients ayant reçu au moins une dose de traitement par atezolizumab) a été de 429 patients, dont 119 patients en première ligne de traitement (cohorte 1) et 310 patients après échec d'un traitement à base de sels de platine (cohorte 2). Dans la cohorte 1, au 04/07/2016 (analyse de suivi), après un suivi médian de 17,2 mois, la durée médiane de traitement a été de 26,7 semaines. Dans la cohorte 2, au 04/07/2016 (analyse de suivi), après un suivi médian de 21,1 mois, la durée médiane de traitement a été de 28,1 semaines.

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 114/119 patients (95,8%) dans la cohorte 1 et chez 303/310 patients (97,7%) dans la cohorte 2.

Les EI les plus fréquents (> 10%) ont été notamment, dans la cohorte 1 et dans la cohorte 2: la fatigue (45 et 51%), les diarrhées (21,8 et 21,6%), les nausées (21,8 et 26,5%) et la diminution de l'appétit (23,5 et 27,1%).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 7,6% dans la cohorte 1 et 3,9% dans la cohorte 2.

Au moins un EI de grade 3 à 4 a été observé chez 45,4% des patients dans la cohorte 1 et 60% des patients dans la cohorte 2. L'incidence des EI graves a été de 37,8% dans la cohorte 1 et 46,5% dans la cohorte 2.

Etude IMvigor 211

La population de tolérance (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) a été de 459 patients dans le groupe atezolizumab et 443 patients dans le groupe chimiothérapie. Au 13/03/2017 (analyse principale), après un suivi médian de 17,3 mois, la durée médiane de traitement a été de 5,4 mois dans le groupe atezolizumab, et dans le groupe chimiothérapie de 3,5 mois avec la vinflunine, de 3,0 mois avec le paclitaxel et 2,7 mois avec le docétaxel.

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 438/459 patients (95,4%) dans le groupe atezolizumab et chez 435/443 patients (98,2%) dans le groupe chimiothérapie.

Les EI les plus fréquents (> 10%) ont été notamment, avec l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie: la fatigue (28,1% versus 31,6%), la fièvre (22,2% versus 15,3%), les diarrhées (20,3% versus 21,9%), les nausées (21,8 versus 31,6%), l'anémie (20,3% versus 28,4%), la neutropénie (0,9% versus 14,7%), l'alopécie (0% versus 28%) et le prurit (13,7% versus 4,3%).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 7,4% dans le groupe atezolizumab et 17,6% dans le groupe chimiothérapie.

Au moins un EI de grades 3 à 4 a été observé chez 50,8% des patients dans le groupe atezolizumab et 56,2% dans le groupe chimiothérapie. L'incidence des EI graves a été de 41,0% dans le groupe atezolizumab et 43,1% dans le groupe chimiothérapie.

Principaux EI d'intérêt particulier : effets indésirables d'origine immunologique :

Dans l'étude IMvigor 210, une hypothyroïdie a été rapportée chez 7,6% des patients dans la cohorte 1 et 3,2% des patients dans la cohorte 2.

Dans l'étude IMvigor 211, l'incidence des effets indésirables d'origine immunologique a été de 10% dans le groupe atezolizumab et de 6,3% dans le groupe chimiothérapie. Les plus fréquents ont été notamment, dans le groupe atezolizumab par rapport à la chimiothérapie : les éruptions cutanées (2,0% versus 0,7%), les colites (1,1% versus 0%), les pneumopathies inflammatoires (1,1% versus 0,2%) et les hypothyroïdies (0,7% versus 0%).

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques

Tableau 6: Points de suivi particulier pour TECENTRIQ

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables d'origine immunologique : pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, pancréatite, endocrinopathie (incluant maladie inflammatoire de l'hypophyse, de la thyroïde et diabète, insuffisance surrénalienne), méningo-encéphalite, neuropathie (incluant le syndrome de Guillain-Barré et le syndrome myasthénique) ; - Réactions liées à la perfusion.
Risques potentiels identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité embryo-fœtale ; - Anticorps anti-atezolizumab neutralisants ; - Effets indésirables d'origine immunologique : myosite, néphrite, réactions cutanées sévères, vascularite ; - Inflammation oculaire.
Information manquante	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance chez les patients avec maladie auto-immune systémique active ; - Tolérance chez les patients ayant une infection virale ou bactérienne ; - Tolérance chez les patients avec antécédents d'effet indésirable sévère avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire ; - Interactions pharmacodynamiques potentielles avec les immunosuppresseurs systémiques incluant les corticoïdes ; - Utilisation concomitante avec d'autres médicaments immuno-modulateurs ; - Utilisation concomitante avec un vaccin vivant atténué ; - Tolérance chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique sévère ; - Tolérance en pédiatrie ; - Utilisation pendant l'allaitement ;

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">- Tolérance à long terme ;- Utilisation en 1^{ère} ligne de traitement du carcinome urothélial chez les patients considérés comme inéligibles à la chimiothérapie ;- Utilisation concomitante ou séquentielle avec les instillations endo-vésicales de BCG. |
|--|---|

Le PGR comprend également un programme éducationnel (matériel éducationnel destiné aux médecins et carte d'alerte patient) ayant pour objectif d'améliorer la connaissance et de donner des informations concernant les signes et symptômes de certains risques importants identifiés d'atezolizumab et sur la manière de les prendre en charge, ces risques incluant les effets indésirables d'origine immunologique tels que pneumopathie inflammatoire, hépatite, colite, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite, diabète de type 1, neuropathies, méningoencéphalite et pancréatite, ainsi que les réactions liées à la perfusion.

08.4 Données issues des ATU nominatives

Entre le 28 septembre 2016 et le 21 septembre 2017, l'ANSM a octroyé des ATU nominatives à 682 patients dans le traitement en monothérapie des patients adultes ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont 66 patients non éligibles à un traitement par cisplatine et 616 patients précédemment traités par sels de platine.

Les instaurations de traitement en ATU nominatives ont été suspendues par l'ANSM suite à l'annonce des résultats négatifs de l'étude de phase III IMvigor 211, seuls les renouvellements ont été autorisés. Une ATU de cohorte chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitement (en 3^{ème} ligne donc), et ayant un score ECOG de 0 ou 1 avait été validée par l'ANSM en mars 2017 mais a été suspendue suite à l'annonce des résultats négatifs de l'étude de phase III IMvigor 211 (CR commission BR du 1er juin 2017). Aucun patient n'a été inclus dans cette ATU de cohorte.

08.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'atezolizumab en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique repose sur :

- une étude de phase II (IMvigor 210), non comparative, ayant évalué l'efficacité de l'atezolizumab en termes de taux de réponse objective dans deux cohortes indépendantes : chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine (cohorte 1) ou après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine (cohorte 2). Une comparaison des taux de réponse observé avec atezolizumab à un taux théoriques de 10% était prévue au protocole.
- une étude de phase III (IMvigor 211), randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine), chez des patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Les protocoles de ces deux études prévoyaient une analyse séquentielle hiérarchique du critère de jugement principal (le taux de réponse objective pour l'étude 210 et la survie globale pour l'étude 211) selon l'expression de PD-L1 par les cellules immunitaires dans l'ordre suivant :

1. patients dits IC 2/3 (expression de PD-L1 avec une couverture des cellules immunitaires $\geq 5\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes))
2. patients dits IC 1/2/3 (expression de PD-L1 avec une couverture des cellules immunitaires $\geq 1\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes))
3. puis dans la population totale

L'étude IMvigor 210 a inclus 123 patients inéligibles à un traitement par cisplatine (cohorte 1).

Dans la cohorte 1 (patients inéligibles à un traitement par cisplatine), lors de l'analyse principale, après un suivi médian de 8,5 mois, le taux de réponse objective a été de 21,9% (IC_{95%} [9,28 ; 39,97], p=0,0717 par rapport au taux historique de 10%, supérieur au seuil prédéfini de 0,049, NS)

dans le premier sous-groupe testé (patients IC 2/3). La séquence hiérarchique prévue au protocole a donc été stoppée et l'étude est non conclusive.

L'étude IMvigor 211 a inclus 931 patients après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, dont 464 patients dans le groupe chimiothérapie et 467 patients dans le groupe atezolizumab. Lors de l'analyse principale (13/03/2017) après un suivi médian de 17,3 mois, la médiane de survie globale chez les patients IC 2/3 a été de 11,1 mois dans le groupe atezolizumab (IC_{95%} [8,6 ; 15,5]) et 10,6 mois dans le groupe chimiothérapie (IC_{95%} [8,4 ; 12,2]) (HR= 0,87, IC_{95%} [0,63 ; 1,21], p = 0,4134, supérieur au seuil prédéfini de 0,05, NS).

En l'absence de significativité statistique lors de l'analyse de la survie globale (critère de jugement principal) pour les patients IC 2/3 (première hypothèse testée selon la procédure séquentielle hiérarchique prévue au protocole), la séquence hiérarchique a été arrêtée.

Le profil de tolérance est semblable à celui des autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Les EI les plus fréquents avec l'atezolizumab en deuxième ligne de traitement ont été notamment : la fatigue (28,1%), la fièvre (22,2%), les diarrhées (20,3%) et le prurit (13,7%). Les arrêts de traitement pour EI ont été moins nombreux dans le groupe atezolizumab (7,6%) que dans le groupe chimiothérapie (17,6%). L'incidence des EI graves a été similaire dans le groupe atezolizumab et dans le groupe chimiothérapie (autour de 40%). Les effets indésirables d'origine immunologique (notamment hypothyroïdie, hyperthyroïdie, pneumopathie inflammatoire et réactions liées à la perfusion) ont été plus nombreux dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe chimiothérapie (10% versus 6,3%). Les risques importants identifiés au PGR sont les effets indésirables d'origine immunologique et les réactions liées à la perfusion. (cf. paragraphe 8.3.2)

Discussion

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues :

- d'une étude de cohorte de phase II, non comparative, ne permettant pas de démontrer le bénéfice de TECENTRIQ en première ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine, notamment en termes de survie par rapport à la chimiothérapie à base de carboplatine, alors que cette comparaison était réalisable ;
- et d'une étude de phase III démontrant l'absence de bénéfice en termes de survie par rapport à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, TECENTRIQ n'a pas d'impact sur la morbi-mortalité à ce jour. L'impact sur la qualité de vie n'est pas non plus démontré à ce jour.

En conséquence, TECENTRIQ n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

Les études suivantes sont en cours ou à venir dans le carcinome urothélial :

- une étude d'efficacité post-autorisation (étude IMvigor 130), dont les résultats doivent être soumis à l'EMA avant juillet 2021: étude de phase III évaluant l'efficacité d'atezolizumab en monothérapie versus atezolizumab ou placebo en association aux schémas carboplatine/gemcitabine ou cisplatine/gemcitabine chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, quel que soit l'éligibilité à un traitement à base de cisplatine (1^{ère} ligne « complète ») ;
- une étude de phase III (étude IMvigor010) évaluant l'efficacité d'atezolizumab en monothérapie versus observation chez les patients ayant un carcinome urothélial avec haut risque d'infiltration musculaire post-résection chirurgicale et naïfs de chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine (résultats attendus en 2022).
- une étude observationnelle visant à évaluer l'efficacité du matériel éducatif destiné aux médecins concernant le risque d'effets indésirables d'origine immunologique et les réactions liées à la perfusion (résultats attendus en décembre 2022).

- les résultats de l'analyse finale des études pivots IMvigor 210 et IMvigor 211 doivent également être soumis à l'EMA en tant que mesure post-autorisation (au premier semestre 2019).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement en première ligne des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine notamment pour les patients éligibles au cisplatine avec les protocoles M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) ou M-VAC-HD (associé à G-CSF), PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) et GC (gemcitabine, cisplatine). Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement en première ligne dépend des caractéristiques du patient (notamment la fonction rénale et le Performance Status ECOG) et les options thérapeutiques recommandées comportent les chimiothérapies à base de carboplatine (protocoles associant carboplatine et gemcitabine ou carboplatine, gemcitabine et paclitaxel), l'association paclitaxel et gemcitabine, et les taxanes ou la gemcitabine en monothérapie^{3,4}. Aucun de ces traitements n'a l'AMM en 1^{ère} ligne dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients inéligibles au cisplatine (la gemcitabine a l'AMM en association au cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique). Le pembrolizumab (KEYTRUDA) a récemment obtenu une autorisation en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et est en cours d'évaluation à la CT.

Jusqu'à récemment, seule la vinflunine (JAVLOR) disposait d'une AMM en seconde ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Les recommandations européennes de l'ESMO 2014³ proposent, en cas de progression tardive (> 12 mois), un retraitement par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas de progression précoce (< 12 mois) une des trois options : traitement par vinflunine ou un taxane ou bien l'inclusion dans un essai clinique. Quant aux recommandations européennes de l'EAU 2016¹⁶ (european association of urology) et françaises du CCAFU 2016¹⁷ (Comité de cancérologie de l'association française d'urologie), elles proposent un traitement par vinflunine ou bien l'inclusion dans un essai clinique.

Depuis juin 2017, le nivolumab (OPDIVO) a obtenu une AMM chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. Il est rappelé que le nivolumab ne dispose pas de donnée comparative par rapport aux protocoles de chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement¹⁸.

Depuis août 2017, le pembrolizumab (KEYTRUDA) a également obtenu une AMM chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine et est en cours d'évaluation à la CT. Il est rappelé que le pembrolizumab a démontré sa supériorité sur la survie globale par rapport aux protocoles de chimiothérapie en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement¹⁹.

Les recommandations américaines proposent le traitement par pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab ou durvalumab (pas d'AMM en Europe à ce jour) en seconde ligne ou à défaut un

¹⁶ Witjes A, Lebret T, Compérat EM et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2016.

¹⁷ Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Progrès en Urologie 2016 ; 27, Suppl. 1 S67-S92.

¹⁸ Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase II trial. Lancet Oncol. 2017; 18:312-322.

¹⁹ Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as a second line therapy for advanced urothelial carcinoma. NEJM 2017; 376: 1015-26.

traitement par un taxane ou par gemcitabine ou par pemetrexed (à noter que la vinflunine n'est pas disponible aux USA)⁴.

Projet d'avis - Demande retirée

Place de TECENTRIQ dans la stratégie thérapeutique

En l'état actuel du dossier, la Commission considère que TECENTRIQ n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, compte tenu de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment la chimiothérapie, en première ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le carcinome urothélial est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ En l'état actuel du dossier, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine compte tenu de l'absence de donnée comparative, versus des comparateurs cliniquement pertinents, alors que la comparaison était réalisable. Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine compte tenu de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie par rapport à la chimiothérapie.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en première ligne de traitement chez les patients inéligibles à un traitement à base de cisplatine et en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- ▶ En l'état actuel du dossier, TECENTRIQ n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (cf. paragraphe 09).

▶ Intérêt de santé publique:

Compte tenu de :

- la gravité du carcinome urothélial, en particulier au stade localement avancé non résécable ou métastatique,
- la faible incidence de la maladie,
- de l'absence d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité attendu, au regard de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, en première ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie par rapport à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine,
- l'absence de donnée de qualité de vie en première ligne de traitement et l'impossibilité d'étudier les données de qualité de vie en deuxième ligne de traitement en raison du caractère ouvert de l'étude pivot,
- l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

Projet d'avis - Demande retirée

Tableau 7: Classification des critères PD-L1

Description des critères par immunohistochimie	Niveau d'expression PD-L1
Pas d'expression PD-L1 OU expression PD-L1 avec une couverture des IC (cellules immunitaires) < 1% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC0
Expression PD-L1 avec une couverture des IC comprise entre $\geq 1\%$ et < 5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC1
Expression PD-L1 avec une couverture des IC comprise entre $\geq 5\%$ et < 10% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC2
Expression PD-L1 avec une couverture des IC $\geq 10\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC3

Tableau 8 : Combinaison des critères PD-L1

Description des critères par immunohistochimie	Niveau d'expression PD-L1
Expression PD-L1 avec une couverture des IC $\geq 5\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes).	IC2/3
Expression PD-L1 avec une couverture des IC $\geq 1\%$ de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes).	IC1/2/3

Tableau 9 : Différences entre critères RECIST v1.1 et RECIST modifié

	RECIST v1.1	RECIST modifié
Réponse complète	<p><u>Lésions cibles</u> : disparition de toutes les lésions et ganglions lymphatiques <10 mm dans leur plus petit axe</p> <p><u>Lésions non-cibles</u> : disparition de toutes les lésions et normalisation des marqueurs tumoraux, ganglions lymphatiques <10 mm dans leur plus petit axe</p>	<p><u>Lésions cibles</u> : disparition de toutes les lésions et ganglions lymphatiques <10 mm dans leur plus petit axe</p> <p><u>Lésions non-cibles</u> : idem RECIST 1.1</p>
Réponse partielle	<p><u>Lésions cibles</u> : diminution $\geq 30\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à l'examen initial</p> <p><u>Lésions non-cibles</u> : persistance d'au moins une lésion non-cible ou marqueur tumoral au-dessus des normales</p>	<p><u>Lésions cibles</u> : diminution $\geq 30\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles et de toutes les nouvelles lésions par rapport à l'examen initial</p>
Maladie stable	<p><u>Lésions cibles</u> : ni réponse, ni progression</p> <p><u>Lésions non-cibles</u> : persistance d'au moins une lésion non-cible ou marqueur tumoral au-dessus des normales</p>	<p><u>Lésions cibles</u> : ni réponse, ni progression</p>
Progression	<p><u>Lésions cibles</u> : nouvelle lésion métastatique ou augmentation $\geq 20\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme observée durant l'étude et augmentation d'au moins 0,5 cm</p> <p><u>Lésions non-cibles</u> : augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion</p>	<p><u>Lésions cibles</u> : augmentation $\geq 20\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles et de toutes les nouvelles lésions par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude, y compris l'examen initial, et augmentation d'au moins 0,5 cm, nouvelle lésion métastatique</p>