

Décision n°2022.0445/DC/SEM du 24 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité TECENTRIQ

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 novembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TECENTRIQ ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ROCHE pour la spécialité TECENTRIQ, reçue le 8 juillet 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 19 juillet 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 21 juillet 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 août 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 18 octobre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 14 novembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 novembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TECENTRIQ, dans l'indication « 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 récurrence, 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) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ROCHE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123- 2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, non rare et invalidante. Selon les données de la base américaine 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). Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement. Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 46 000 nouveaux cas par an en 2018).
- Il n'existe pas de traitement approprié, compte-tenu de l'absence de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Néanmoins, la commission de la transparence a également considéré que :

- Ce médicament n'est pas présumé innovant compte-tenu notamment des biais méthodologiques majeurs dans l'étude de phase III randomisée versus surveillance, réalisée chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IB-IIIA, tous stades PD-L1, et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base de platine. Les résultats d'efficacité disponibles sur la population de l'AMM sont issus d'analyses post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans qu'aucune interaction n'ait été étudiée ni mise en évidence. L'estimation de la taille d'effet concernant la survie sans maladie est vraisemblablement surestimée dans la population de l'AMM, compte tenu d'une évaluation par l'investigateur dans une étude en ouvert. Par ailleurs, les éléments de l'analyse externe des événements par le comité indépendant montrent des discordances dans les composantes du critère principal (décès, récurrence de la maladie). Compte tenu des limites méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats et il n'est pas possible de conclure que cette nouvelle modalité de prise en charge est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans une situation adjuvante. Le plan de développement n'est pas jugé adapté. Le médicament ne comble pas le besoin médical actuellement non couvert.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque le médicament n'est pas présumé innovant.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 24 novembre 2022

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****atezolizumab****TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022**

- Cancer du poumon
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : 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 récurrence, 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).

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	6
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	6
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6
5.	Conclusions de la Commission	14
6.	Recommandation de la Commission	Erreur ! Signet non défini.
7.	Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg et 1200 mg, solutions à diluer pour perfusion, dans l'indication « 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 récurrence, 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) », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament TECENTRIQ (atezolizumab) a obtenu une AMM le 07/06/2022 dans cette indication.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel, ni d'une ATU dans l'indication faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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 récurrence, 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) »

➔ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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).

CBNPC métastatique

Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué 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 (voir rubrique 5.1).

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).

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).

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).

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

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).

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) 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 (CHC)

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). »

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TECENTRIQ (atezolizumab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} 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 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme¹.

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)².

Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement³.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 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)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 suivi d'immunothérapie d'emblée⁵.

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-vinorelbine⁴ ou cisplatine-pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non-épidermoïde). Il n'est pas recommandé de chimiothérapie adjuvante en cas de stade I⁴.

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

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents 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 récurrence, 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).

¹ 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>

² SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

³ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

⁴ Vansteenkiste J et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, 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

4.2.2.1 Médicaments

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

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Surveillance.

→ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à TECENTRIQ (atezolizumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

→ Conclusion

Compte-tenu de l'absence de comparateur cliniquement pertinent, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre ce traitement peut être différée dans la mesure où il n'est pas présumé innovant (cf. ci-dessous).

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

TECENTRIQ (atezolizumab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

TECENTRIQ (atezolizumab) représente une nouvelle modalité de prise dans le traitement adjuvant, après résection chirurgicale complète et chimiothérapie adjuvante à base de platine, des patients adultes atteints d'un CBNPC avec un risque élevé de récurrence, 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).

4.5.2 Données disponibles

Les données déposées à l'appui de cette demande sont issues d'une étude de phase III (IMpower010), décrite ci-dessous.

4.5.2.1 Principaux éléments méthodologiques de l'étude IMpower010

Type d'étude : étude de phase III, de supériorité, en ouvert, randomisée versus surveillance (*best supportive care*), avec randomisation stratifiée sur le sexe, l'histologie, le stade et l'expression PD-L1.

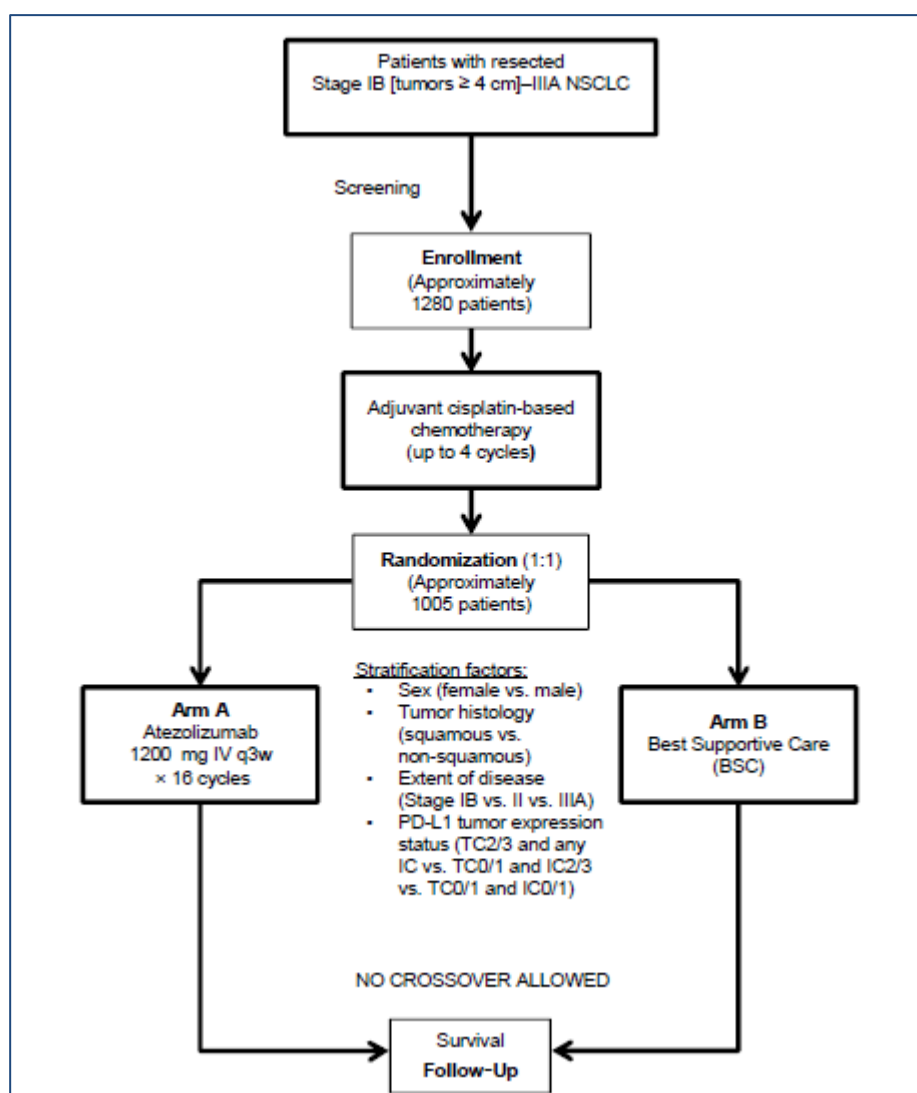
Principaux critères d'inclusion : âge ≥ 18 ans, ECOG 0 ou 1, CBNPC stade histologique IB-III A, résection complète datant de 4 à 12 semaines, éligibles à recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de platine

Principaux critères de non-inclusion : chimiothérapie antérieure (sauf curative datant de plus de 5 ans ou faible dose pour pathologie non maligne), immunothérapie

Critère de jugement principal : survie sans maladie (*disease free survival* ou DFS) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de la randomisation et le premier événement suivant : survenue d'une récurrence, d'un nouveau CBNPC primaire ou du décès toute cause.

Critère de jugement secondaire ajusté pour la multiplicité : survie globale, définie comme le délai entre la date de la randomisation et le décès toute cause.

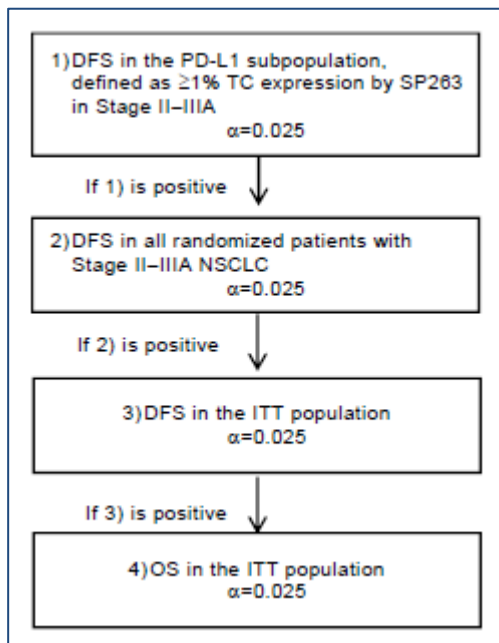
Schéma de l'étude : les patients inclus recevaient une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. Au total, 4 protocoles étaient proposés pour cette chimiothérapie adjuvante : cisplatine + vinorelbine, cisplatine + docétaxel, cisplatine + gemcitabine ou cisplatine + pemetrexed (histologie non-épidermoïde uniquement). Les patients pouvaient être exclus avant la randomisation s'ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion spécifiques (quasi-exclusivement biologiques).



Tous les patients randomisés avaient une évaluation par scanner tous les 4 mois durant la 1^{ère} année, puis tous les 6 mois durant la 2^{ème} année. En l'absence de récurrence, scanner et radiographie étaient alternés tous les 6 mois entre la 3^{ème} et 5^{ème} année, puis tous les ans ensuite.

Principaux éléments de l'analyse statistique :

- **Multiplicité des analyses** : afin de maintenir un risque α à 0,025 en unilatéral, une hiérarchisation des critères de jugement a été définie a priori :



Seule l'analyse des 4 critères suivants a été adaptée à la multiplicité des analyses : survie sans maladie dans la population PD-L1 $\geq 1\%$ de stade II-III A, survie sans maladie dans la population de stade II-III A, survie sans maladie dans la population ITT et survie globale dans la population ITT.

Toutes les autres analyses, notamment celle planifiée a priori, de la survie sans maladie dans la population PD-L1 $\geq 50\%$ de stade II-III A, sont exploratoires.

A noter que les populations définies selon le PD-L1 $\geq 1\%$ ou $\geq 50\%$ l'ont été selon le statut TC : cellules tumorales uniquement, et ne suivaient donc pas la stratification utilisée lors de la randomisation (prenant en compte les statuts PD-L1 TC et IC : cellules tumorales et interstitielles péricellulaires).

- **Analyse intermédiaire de la survie sans maladie** : une analyse intermédiaire de la survie sans maladie a été planifiée a priori lors de la survenue d'environ 190 événements de survie sans maladie dans la population PD-L1 $\geq 1\%$ de stade II-III A (correspondant au 1^{er} critère d'efficacité hiérarchisé, cf. ci-dessus). Afin de contrôler la multiplicité des analyses, les seuils de cette analyse ont été calculés en utilisant la fonction de Hwang-Shih-DeCani avec un paramètre gamma de -0,9.
- **Analyses intermédiaires de la survie globale** : 4 analyses intermédiaires de la survie globale ont été planifiées a priori en population ITT : la 1^{ère} lors de l'analyse intermédiaire de la survie sans maladie (cf. ci-dessus), la 2^{ème} lors de l'analyse finale de la survie sans maladie, la 3^{ème} lors de la survenue d'environ 412 événements et la 4^{ème} lors de la survenue d'environ 497 événements. Afin de contrôler la multiplicité des analyses, différents seuils ont été définis pour ces analyses.

Les analyses issues de 2 gels de bases de données ont été fournies : au 21/01/2021 (correspondant à la 1^{ère} analyse intermédiaire de survie sans maladie planifiée a priori) et au 18/04/2022 (correspondant à la 1^{ère} analyse intermédiaire de la survie globale).

4.5.2.2 Patients inclus

Au total, 1280 patients ont été inclus dans l'étude :

- 1269 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante et 11 patients ont quitté l'étude avant de l'avoir reçu ;
- 1070 patients ont été évalués pour les critères de randomisation, et 199 patients ont quitté l'étude avant la randomisation. Il s'agissait majoritairement de retrait de consentement (n=69), de survenue d'événements indésirables (n=30), de récurrence (n=27) ou de décès (n=19) ;
- 1005 patients ont été randomisés : 498 dans le groupe surveillance (*best supportive care*) et 507 dans le groupe atezolizumab (population ITT).

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%) et d'anciens (62%) ou fumeurs actuels (16%). La répartition des stades était : IB (12%), IIA (29%), IIB (17%) et IIIA (41%). L'histologie majoritaire était non-épidermoïde (66%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 5 mois (min-max : 2-13). Une mutation EGFR ou une translocation ALK a été détectée chez 15% des patients, mais le statut était inconnu pour 40% d'entre eux.

Au total, 26% des patients avaient un PD-L1 $\geq$ 50%.

4.5.2.3 Efficacité

Conformément au plan d'analyse statistique, la 1^{ère} analyse intermédiaire de survie sans maladie a été effectuée après la survenue de 194 événements dans la population PD-L1 $\geq$ 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 : 0,6-58,8).

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.

Les résultats des critères adaptés à la multiplicité des analyses (cf. figure précédente) et d'un critère planifié a priori sont présentés ci-dessous, selon l'analyse par l'investigateur et par le BICR :

	Analyse par l'investigateur	Analyse BICR
1^{er} critère hiérarchisé : survie sans maladie en population PD-L1$\geq$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	
2^{ème} 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	
3^{ème} 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)		
4^{ème} critère hiérarchisé, analyse exploratoire : survie globale en population ITT		
Médiane surveillance, mois [IC95%]		NE [46,4-NE]
Médiane atezolizumab, mois [IC95%]		NE [NE-NE]
HR _{stratifié} [IC95%]		1,07 [0,80-1,42]
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]

Compte-tenu du design ouvert de l'étude, les résultats de la survie sans maladie selon l'analyse par le BICR sont les plus pertinents. Il convient cependant de noter que :

- les données analysées par le BICR concernent environ 87% des patients (cf. tableau ci-dessus). En conséquence, il existe une incertitude sur l'estimation des résultats exhaustifs (avec 100% de la population analysée) ;
- ces analyses par le BICR ont été réalisées a posteriori, à la demande de la FDA, et ne sont pas contrôlées pour la multiplicité des analyses (inflation du risque α).

A noter concernant la survie sans maladie, un nombre de décès numériquement plus important dans le groupe atezolizumab, par rapport au groupe placebo :

	Analyse par l'investigateur		Analyse BICR (87% des données en population ITT)	
	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 récurrence	102	73	66	53

DFS stades II-III A				
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	145	125	112

Au total, en termes de résultats sur les critères adaptés à la multiplicité des analyses, sur les données du 21/01/2021 :

- la supériorité de l'atezolizumab par rapport à la surveillance a été mise en évidence en termes de survie sans maladie évaluée par l'investigateur, dans la population PD-L1 $\geq 1\%$ de stade II-III A et dans la population de stade II-III A (tous PD-L1). Ces populations ne correspondent cependant pas à la population finalement retenue pour l'AMM.
- aucune différence n'a été mise en évidence pour la survie sans maladie évaluée par l'investigateur dans la population ITT.
- malgré la non-exhaustivité des données, l'analyse de ces critères de survie sans maladie par le BICR met en évidence une différence de classement sur la récidive, avec surestimation vraisemblable de la taille d'effet de l'atezolizumab par l'investigateur.
- les résultats finaux (exhaustifs) de l'analyse par le BICR sont en attente, et permettront d'affiner ces analyses.
- il n'a pas été mise en évidence de différence en termes de survie globale dans la population ITT, entre le groupe atezolizumab et le groupe surveillance.

L'EMA a, au vu notamment d'un nombre plus important de décès constaté dans le groupe atezolizumab au sein de certains sous-groupes, restreint l'AMM aux patients avec un risque élevé de récidive, avec PD-L1 $\geq 50\%$ sans mutation EGFR ni réarrangement ALK.

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

- Survie sans maladie et survie globale dans la population PD-L1 1-49% de stade II-III A
- Survie globale dans la population PD-L1 $\geq 50\%$ de stade II-III A
- Survie sans maladie et survie globale dans la population de stade IB
- Survie sans maladie et survie globale dans la population PD-L1 $\geq 50\%$ de stade II-III A sans mutation EGFR ni réarrangement ALK

Ces analyses comportent néanmoins des limites méthodologiques importantes :

- il s'agit d'analyses sur des sous-groupes, définis de manière post-hoc, non prévues a priori,
- aucune recherche ni test d'interaction n'a été réalisée pour ces analyses,
- il s'agit d'analyses non ajustées pour la multiplicité,
- les populations définies selon le PD-L1 (1-49% ou $\geq 50\%$, statut TC uniquement) ne suivaient pas la stratification utilisée lors de la randomisation (statuts TC et IC),
- 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 de la taille d'effet par

l'investigateur par rapport au comité indépendant, dans les analyses précédentes, les résultats de ces analyses post-hoc sont également vraisemblablement surestimés,

Au total, ces analyses ne peuvent être considérées que comme purement exploratoires, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Les résultats (HR_{stratifiés}) de ces analyses (**selon l'investigateur** pour la survie sans maladie) post-hoc sont présentés ci-dessous

	Survie sans maladie	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 AGFR ni translocation ALK), l'analyse de la survie sans maladie **par l'investigateur** a comptabilisé 2 décès et 43 récives dans le groupe surveillance, et 3 décès et 21 récives dans le groupe atezolizumab.

Au 21/01/2021, en population ITT, 27% des patients du groupe surveillance et 21% des patients du groupe atezolizumab avait reçu un traitement anticancéreux ultérieur.

Le laboratoire a également fourni les résultats de la 2^{nde} analyse intermédiaire de survie globale en population ITT. Au 18/04/2022, le suivi médian était de 45 mois (min-max : 0-73). La médiane n'était 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.**

En population PD-L1 ≥ 50% de stades II-IIIa, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes, HR_{stratifié}=0,47 [IC95% : 0,26-0,86].

Au total, les résultats d'efficacité disponibles sur la population de l'AMM sont issus d'analyses post-hoc, non ajustées pour la multiplicité, sans qu'aucune interaction n'ait été étudiée ni mise en évidence. L'estimation de la taille d'effet concernant la survie sans maladie est vraisemblablement surestimée dans la population de l'AMM, compte tenu d'une évaluation par l'investigateur dans une étude en ouvert.

Compte tenu des limites méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

4.5.2.4 Qualité de vie

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

4.5.2.5 Tolérance

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 :

	Population de tolérance (n=990)		Population PD-L1≥50% de stades II-III A (n=225)	
	Surveillance (n=495)	Atezolizumab (n=495)	Surveillance (n=113)	Atezolizumab (n=112)
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 rapporté chez 10% des patients du groupe surveillance et 52% des patients du groupe atezolizumab (dont respectivement 3% 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).

4.5.3 Plan de développement

Compte tenu de la réalisation d'une étude de phase III randomisée, aucune autre étude n'est prévue dans cette indication.

4.5.4 Conclusion

Au total, compte tenu :

- des données disponibles issues d'une phase III randomisée versus surveillance, réalisée chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IB-III A, tous stades PD-L1, et ayant reçu un chimiothérapie adjuvante à base de platine ;
- de l'incertitude concernant le caractère prédictif du critère de jugement principale (survie sans maladie), sur la survie globale, dans une situation (traitement adjuvant), où cette dernière apparaît comme la plus pertinente ;
- des résultats en population AMM marqués par des limites méthodologiques importantes, ne permettant pas d'en tirer de conclusion formelle :
 - issus d'analyses post-hoc, non planifiées a priori et non ajustées pour la multiplicité ;
 - absence d'interaction étudiée et mise en évidence ;
 - analyse limitée à la strate des patients PD-L1≥50% (statut TC uniquement), ne suivant pas la stratification utilisée lors de la randomisation (statuts TC et IC) ;
 - conduisant à un risque de biais important (notamment l'inflation du risque α)
 - surestimant vraisemblablement la taille d'effet pour la survie sans maladie évaluée par l'investigateur dans un essai en ouvert ;
 - l'absence de différence en termes de survie globale en population ITT et la restriction de l'AMM à un sous-groupe ayant une différence en termes de survie globale, sur la base d'analyse post-hoc non contrôlées pour la multiplicité des analyses, ne permettant pas d'interpréter ces résultats ;
- du surcroît de toxicité, dans une population en situation adjuvante ;
- du surcroît de décès constaté dans certains sous-groupes de l'étude IMpower010 ;

- de l'impossibilité d'assurer la transposabilité des résultats de l'étude IMpower010, obtenus avec une posologie fixe 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 ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients
- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☐ Le médicament comble le besoin médical actuellement non couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, TECENTRIQ (atezolizumab) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ TECENTRIQ (atezolizumab), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant compte-tenu notamment des biais méthodologiques majeurs dans l'étude de phase III. L'évaluation par l'investigateur dans une étude en ouvert surestime vraisemblablement la taille d'effet de la survie sans maladie, les résultats en population AMM issus d'un sous-groupe de l'étude IMpower010 sélectionné sur la base d'analyses post-hoc non planifiées, l'analyse sur des strates ne suivant pas celles utilisées lors de la randomisation et la non prise en compte de la multiplicité des analyses, ne permettent pas de conclure que cette nouvelle modalité de prise en charge est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients.
- ➔ La mise en œuvre ce traitement peut être différée compte tenu de son caractère non présumé innovant

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TECENTRIQ (atezolizumab) dans l'indication « 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 récurrence, 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) ».

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 02/08/2022 Date d'examen et d'adoption : 23/11/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite) : Association De l'Air
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion Boîte/1 flacon de 14mL CIP : 34009 550 678 94 TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion Boîte/1 flacon de 20 mL CIP : 34009 550 420 06
Demandeur	ROCHE
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 07/06/2022
Conditions de prescription et de délivrance	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)
Classification ATC	L01FF05 (atezolizumab)

TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg, 23 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr