

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 octobre 2019

Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 juillet 2019
a fait l'objet d'une audition le 9 octobre 2019.*

atezolizumab

TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1, flacon de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L01XC32 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« TECENTRIQ , en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), TECENTRIQ , en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est : - <u>modéré</u> en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ; - <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées.
ASMR	► Dans l'indication en première ligne de traitement chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK : Compte-tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab plus bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Atezo+Bev+CP) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Bev+CP) sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (co-critère de jugement principal) lors d'une étude en ouvert dans un sous-groupe de la population, avec un gain absolu modeste (+ 1,5 mois), - de la démonstration d'un gain sur la survie globale en faveur de l'association Atezo+Bev+CP (HR=0,78; IC_{98,2%} = [0,61 ; 0,99], gain absolu de +4,5 mois), observé lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole à un suivi médian limité de 19,6 mois, dans un sous-groupe de la population mais avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme, - des limites méthodologiques de cette étude impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude, l'analyse principale réalisée dans un sous-groupe sélectionné de la population, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (mais avec peu de patients à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme) et, - des données de tolérance rapportant davantage d'événements indésirables graves (44% versus 34%), d'EI de grades 3 ou 4 (64% versus 58%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (34% versus 25%), TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK. ► Dans l'indication chez les patients avec EGFR muté ou réarrangement ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées : Sans objet.
ISP	TECENTRIQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est une alternative en traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK. En l'absence de donnée comparative robuste selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PD-L1 ≥ 50 % ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue. Le choix du traitement en première ligne entre immunothérapie seule et immunochimiothérapie doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et de tolérance (bénéfice/risque) de chacune des modalités.

Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique disponible.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure centralisée : - 21/09/2017 (date initiale) : AMM obtenue dans deux indications <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients atteints : - o d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ; les patients avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq - o d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine - 02/07/2018 : modification du libellé d'AMM dans le traitement du carcinome urothélial chez les patients inéligibles au cisplatine avec une restriction de l'indication aux patients ayant une tumeur avec expression de PD-L1 $\geq 5\%$ - 05/03/2019 : extension d'indication <u>en association</u> au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, dans le CBNPC non épidermoïde métastatique (<u>indication faisant l'objet du présent avis</u>) L'AMM est associée à un PGR.										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement										
Classification ATC	<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>L01XC32</td><td>Atezolizumab</td></tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC32	Atezolizumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Agents antinéoplasiques										
L01X	Autres agents antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC32	Atezolizumab										

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion à base d'atezolizumab sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication suivante : «TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.»

Pour rappel, TECENTRIQ dispose d'une AMM depuis le 21 septembre 2017 en monothérapie dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique en seconde ligne 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 dans cette indication. Dans son avis d'inscription du 30 mai 2018¹, la Commission a octroyé :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée
- un SMR insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.

TECENTRIQ dispose également d'une AMM en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$. TECENTRIQ n'est à ce jour pas remboursé dans cette indication^{2,3}.

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 et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP).

TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

¹ Avis de la Commission du 30 mai 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf [accédé le 25/04/2019]

² Avis de la Commission du 24 janvier 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/tecentrig_vessie_pic_ins_pa_retrait_def_ct16590.pdf [accédé le 25/04/2019]

³ Avis de la Commission du 20 février 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17372_TECENTRIQ_PIS_RCP_Avis1_CT17372.pdf [accédé le 25/04/2019]

04 POSOLOGIE

« Tecentriq doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Posologie

Première ligne (1L) d'un CBNPC non épidermoïde

Tecentriq en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du bevacizumab, du paclitaxel, puis du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de Tecentriq, suivie du bevacizumab, est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Durée du traitement

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

Oubli ou retard de dose

Si une dose programmée de Tecentriq est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver un intervalle de 3 semaines entre les doses.

Modifications de dose pendant le traitement

Les réductions de dose de Tecentriq ne sont pas recommandées.

Retard de dose ou arrêt d'administration (voir également les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP)

[...]

Les patients traités par Tecentriq doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés des risques liés à l'utilisation de Tecentriq (voir également la notice).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tecentriq chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique de Tecentriq n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

Patients asiatiques

En raison d'une augmentation des toxicités hématologiques observée chez les patients asiatiques au cours de l'étude clinique IMpower150, il est recommandé que la dose initiale de paclitaxel soit de 175 mg/m² toutes les trois semaines.

Insuffisance rénale

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus des essais cliniques dans le CBNPC et en deuxième ligne du carcinome urothélial (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme⁴. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁵ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 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 femme⁴.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 85 % des types histologiques de cancer bronchique⁶ parmi lesquels 75 à 85 % sont des carcinomes non épidermoïdes, concernés par l'indication de TECENTRIQ en association.

La prise en charge actuelle du CBNPC non épidermoïde métastatique en 1^{ère} ligne de traitement repose sur un traitement systémique par chimiothérapie ou thérapies ciblées en cas d'anomalies moléculaires identifiées^{7,8,9,10} :

- En l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1) reçoivent un doublet de chimiothérapie à base de platine en 1^{ère} ligne. L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie peut être envisagé comme option thérapeutique chez certains patients en l'absence de contre-indication^{11, 10}.

Le pembrolizumab est un traitement de 1^{ère} intention pour certains profils de patients selon l'expression PD-L1 tumorale :

- en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment fortement le ligand PD-L1 correspondant à un score de proportion tumorale [TPS] $\geq$ 50% (avis du 17 mai 2017¹²),
- en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez les patients de statut ECOG 0 ou 1, indépendamment du taux d'expression PD-L1 (avis du 20 février 2019¹³).

Par ailleurs, le nivolumab est considéré en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie antérieure chez des patients avec un score ECOG de 0 ou 1.

- En présence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR ou réarrangements ALK ou ROS1), le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) selon l'anomalie détectée (erlotinib, afatinib, osimertinib, gefitinib, crizotinib). En cas d'échec aux ITK, la chimiothérapie constitue une alternative.

A ce jour, l'atezolizumab (TECENTRIQ) en monothérapie est une alternative au nivolumab ou au pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq$ 1%) après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Chez les patients EGFR mutés, la place de l'atezolizumab reste à étudier avec un niveau de preuve optimal tandis que chez les patients ayant

⁴ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p.

⁵ HAS - Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaire – 2013

⁶ Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017.

⁷ Planchard D., Popat S, Kerr S et al. ESMO. Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 : iv192-iv237, 2018

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Non Small Cell Lung Cancer – version 3.2019

⁹ Cancers bronchopulmonaires /Du diagnostic au suivi, INCa, novembre 2016

¹⁰ Couraud S, Weteel V, Tanchon F. et al. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules – 15^{ème} édition, 2019

¹¹ Les contre-indications rapportées lors de la dernière réévaluation par la HAS (avis du 25/05/2016) sont notamment l'absence d'hémoptysie supérieure à 2,5 ml, de chirurgie lourde dans les 28 jours précédent, de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et de pathologie cardiovasculaire. Les patients doivent également avoir un indice de performance ECOG 0 ou 1.

¹² Avis de la Commission du 17 mai 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf [accédé le 27/05/2019]

¹³ Avis de la Commission du 20 février 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf [accédé le 27/05/2019]

un réarrangement ALK+, l'atezolizumab n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.

Compte-tenu du mauvais pronostic du CBNPC non épidermoïde au stade métastatique avec des médianes de survie globale de l'ordre d'un an^{14,15} avec les traitements actuellement disponibles, il persiste un besoin à disposer d'alternatives thérapeutiques améliorant la survie et la qualité de vie des patients. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

¹⁴ Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 ;378 : 2078-92.

¹⁵ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 ; 37 :537-46

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans l'indication AMM de TECENTRIQ, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ sont les traitements indiqués en première ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

En l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1) : les traitements indiqués en première ligne sont :

- en cas de score de proportion tumorale [TPS] PD-L1 $\geq$ 50% :
 - o le pembrolizumab en monothérapie
 - o le pembrolizumab en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez les patients de statut ECOG 0 ou 1
- en cas de score de proportion tumorale [TPS] PD-L1 < 50% :
 - o le pembrolizumab en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez les patients de statut ECOG 0 ou 1
 - o le doublet de chimiothérapie à base de platine ; l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie peut être envisagé chez certains patients en l'absence de contre-indication¹¹,

En présence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR ou réarrangements ALK ou ROS1), TECENTRIQ est indiqué après échec des thérapies ciblées appropriées ; par conséquent, celles-ci ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ. Après échec des ITK, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ sont les chimiothérapies.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT Identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis CT (Motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
CBNPC de tout type histologique						
Génériques de cisplatine	Non Dérivés du platine	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	-	-	-	Oui
Génériques de carboplatine		Carcinome bronchique à petites cellules	-	-	-	Oui
GEMZAR et ses génériques (gemcitabine) <i>Lilly</i>	Non Antimétabolite - antipyrimidiques	Indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.	-	Important	NA	Oui

TAXOTERE et ses génériques (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non Poison du fuseau - taxane	Indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. En association au cisplatine, indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004 (EI)	Important	En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.	Oui
TAXOL et ses génériques (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i>		En association avec le cisplatine, indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	-	-	-	Oui
NAVELBINE et ses génériques (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non Poison du fuseau	Cancer du poumon non à petites cellules	-	Important	NA	Oui
CBNPC de type non épidermoïde						
ALIMTA et ses génériques (pemetrexed) <i>Lilly</i>	Non Antimétabolite – analogue de l'acide folique	En association avec le cisplatine, indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (Rééval. du SMR et de l'ASMR)	Important	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en association au cisplatine en doublet de chimiothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.	Oui
PEMETREXED MYLAN (hybride de ALIMTA) <i>Mylan S.A.S</i>		En association avec le cisplatine, indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	12/12/2018 (Ins.)	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ALIMTA.	Oui
PEMETREXED ZENTIVA (hybride de ALIMTA) <i>Zentiva France</i>						

AVASTIN (bevacizumab) Roche	Non Anticorps monoclonal anti-VEGF	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (Rééval. du SMR et de l'ASMR)	Important	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'AVASTIN, en association à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.	Oui
Traitement d'entretien dans les CBNPC de type non-épidermoïde						
ALIMTA et génériques (pemetrexed)	Non Antimétabolite – analogue de l'acide folique	Indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.	25/05/2016 (Rééval. du SMR et de l'ASMR)	Important	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après une 1 ^{ère} ligne de traitement.	Oui
PEMETREXED MYLAN (hybride de ALIMTA) Mylan S.A.S		Indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.	12/12/2018 (Ins.)	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ALIMTA.	Oui
PEMETREXED ZENTIVA (hybride de ALIMTA) Zentiva France						
CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK						
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD France	Oui Anticorps monoclonal	<u>En monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	17/05/2017 (EI)	Important	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de la monothérapie par pembrolizumab (KEYTRUDA) sur la bithérapie à base de sels de platine en termes de survie sans progression ainsi qu'un gain en survie globale observé lors d'une analyse intermédiaire sur ce critère, - des données de l'étude ayant concerné la seule population des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec expression du PD-L1 ≥50%,	Oui

					- d'un meilleur profil de tolérance par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine, KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥50% et ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK	
		<u>En association</u> à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique <u>non-épidermoïde</u> dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.	20/02/2019 (EI)	Important dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique nonépidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.	Compte tenu : - d'une démonstration d'une supériorité de l'association pembrolizumab (KEYTRUDA) plus chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression ainsi qu'en survie globale, observée lors d'une analyse intermédiaire, - d'un surcroît de toxicité de cette association par rapport à la chimiothérapie seule notamment des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'un patient sur trois dans l'étude, KEYTRUDA en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine, en traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.	-

*classe pharmaco-thérapeutique, ASMR : amélioration du service médical rendu, EI : extension d'indication, Ins. : inscription, Rééval. : réévaluation, SMR : service médical rendu

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans le périmètre du SMR suffisant, correspondant au traitement en 1^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ sont les médicaments cités dans le tableau.

Dans le périmètre du SMR insuffisant, correspondant au traitement du CBNPC non épidermoïde métastatique chez les patients avec présence de mutation EGFR ou de réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées, les chimiothérapies sont les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

TECENTRIQ a obtenu l'AMM aux Etats-Unis le 6 décembre 2018 dans l'indication suivante : « TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel, et carboplatine, est indiqué dans le traitement de première ligne du cancer du poumon métastatique non épidermoïde non à petites cellules (NSq NSCLC), sans mutation EGFR ou aberrations ALK ».

L'AMM est en cours d'évaluation dans les pays suivants : Australie, Brésil, Canada, Israël et Japon.

Prise en charge à l'étranger : L'avis du NICE a été rendu le 6 juin 2019¹⁶ avec une recommandation d'indication de TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine dans le CBNPC non épidermoïde métastatique pour les patients :

- naïfs de traitement pour leur CBNPC métastatique et dont le score de proportion tumorale (TPS) PDL1 est compris entre 0 et 49%, ou
- présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées.

Le traitement a été recommandé seulement « si l'atezolizumab et le bevacizumab sont arrêtés au bout de 2 ans de traitement ininterrompu, ou plus tôt en cas de perte de bénéfice clinique (pour l'atezolizumab) ou de progression de la maladie (pour le bevacizumab). »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- une étude de phase III (IMpower 150¹⁷) randomisée en ouvert en 3 groupes parallèles qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au carboplatine/paclitaxel avec ou sans bevacizumab par rapport à l'association bevacizumab + carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie ;
- les données issues des ATU nominatives de TECENTRIQ en monothérapie. Cette indication en monothérapie ne correspondant pas à l'extension d'indication évaluée (en association), les données ne seront pas présentées dans cet avis. ;
- les données issues d'une comparaison indirecte par rapport aux traitements de 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique non épidermoïde (cf. rubrique « 8.1.3. Autres données »).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude IMpower 150

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude IMpower 150 ¹⁷
Type d'étude	Etude de phase III de supériorité randomisée en ouvert
Dates et lieux	L'étude a débuté le 31 mars 2015 (1 ^{er} patient randomisé) et est actuellement toujours en cours (dernier patient randomisé le 30 décembre 2016). 240 centres investigateurs dans 26 pays : Etats-Unis, Espagne, Allemagne, Japon,

¹⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta584/resources/atezolizumab-in-combination-for-treating-metastatic-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82607203271365> [accédé le 11/06/2019]

¹⁷ Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 2288-2301

	Australie, Ukraine, France (12 centres ayant inclus 72 patients), Italie, Chili, Pays-Bas, Russie, Taïwan, Brésil, Portugal, Lettonie, Belgique, Suisse, Autriche, Argentine, Bulgarie, Mexique, Pérou, Singapour, Slovaque, Canada, Lituanie
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'atezolizumab en association au carboplatine/paclitaxel avec ou sans bevacizumab par rapport à l'association bevacizumab + carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie.
Principaux critères d'inclusion	- âge $\geq$ 18 ans ; - diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de CBNPC non épidermoïde métastatique (stade IV) (selon la 7^{ème} classification de l'UICC/AJCC). Les patients présentant une tumeur d'histologie mixte pouvaient être inclus si la composante histologique majoritaire était non épidermoïde ; - score de performance ECOG compris entre 0 et 1 ; - aucun précédent traitement du CBNPC métastatique (stade IV) : - o les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR (EGFR) devaient avoir progressé ou être intolérants à au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (i.e. erlotinib ou gefitinib) ; - o les patients présentant un réarrangement du gène ALK (ALK+) devaient avoir progressé ou être intolérants à au moins un inhibiteur ALK (i.e. crizotinib) ; - o les patients ayant reçu un précédent traitement curatif anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie ou chimioradiothérapie) devaient avoir arrêté leur traitement depuis au moins 6 mois ; - les patients avec un antécédent de métastases du SNC asymptomatiques et traitées pouvaient être inclus sous certaines conditions¹⁸ ; - expression tumorale PD-L1 connue et déterminée par immunohistochimie (IHC) par un laboratoire centralisé (expression des cellules immunitaires et tumorales) ; - maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 ;
Principaux critères de non inclusion	<u>Critères spécifiques au cancer</u> - métastases au niveau du SNC actives ou non traitées ; - compression médullaire non traitée par chirurgie et/ou radiation, ou non stable pendant au moins 2 semaines avant la randomisation ; - effusion pleurale non contrôlée, effusion péricardique, ou ascites requérant des drainages successifs (au moins une fois par mois) ; - hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique ([Ca] ionisé $>$ 1,5 mmol/L, Ca $>$ 12 mg/dL ou Ca sérique corrigé $>$ LNS) ; - les patients traités par denosumab avant la randomisation devaient pouvoir être traités par des biphosphonates à la place au cours de l'étude ; - antécédent de cancer autre dans les 5 années précédant la randomisation¹⁹ ; <u>Critères généraux :</u> - historique de maladie auto-immune, de fibrose idiopathique pulmonaire ; - infections sévères dans les 4 semaines précédant la randomisation, traitement antibiotique (oral ou IV) dans les 2 semaines précédant la randomisation ; - maladie cardiovasculaire significative, procédure chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant la randomisation ;

¹⁸ Les patients avec un antécédent de métastases du SNC asymptomatiques et traitées pouvaient être inclus si toutes ces conditions étaient remplies :

- seul les métastases cérébelleuses ou supratentorielles étaient autorisées
- tout traitement par corticostéroïdes devait être arrêté au moment de l'inclusion
- toute radiothérapie stéréotaxique ou irradiation encéphalique totale devait être respectivement terminée au moins 7 jours et au moins 14 jours avant la randomisation
- les patients ne devaient pas présenter de signes de progression de leurs métastases cérébrales

Les patients présentant des nouvelles métastases du SNC asymptomatique à la visite de sélection recevaient une radiothérapie et/ou chirurgie pour ces métastases. Suite au traitement, ils pouvaient ensuite être inclus dans l'étude si tous les autres critères étaient remplis.

¹⁹ à l'exception des cancers ayant un risque de métastases et de décès est négligeable (OS attendue à 5 ans $>$ 90%) : carcinome in situ du col de l'utérus correctement traité, carcinome basocellulaire de la peau, cancer de la prostate opéré et traité de manière curative, carcinome canalaire in situ opéré et traité de manière curative.

	<u>Critères liés aux traitements de l'étude</u> - administration d'un traitement anti-cancéreux, dont les thérapies hormonales, au cours des 3 semaines précédant l'étude, à l'exception des ITK, devant avoir été arrêtés plus de 7 jours avant la randomisation ; - traitement antérieur par des immunothérapies anticancéreuses ciblant les points de contrôle immunitaire (incluant les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1), à l'exception des anticorps anti-CTLA-4 selon certaines conditions²⁰ <u>Critères liés au bevacizumab</u> - hypertension non contrôlée, antécédent de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive ; - maladie vasculaire significative (i.e. anévrisme aortique ayant nécessité une chirurgie ou une thrombose artérielle périphérique) dans les 6 mois ; - antécédent d'hémoptysie dans le mois précédant la randomisation ; - diathèse hémorragique ou coagulopathie ; - antécédent de fistule abdominale ou trachéo-œsophagienne ou de perforation gastrointestinale dans les 6 mois précédant la randomisation ; - infiltration tumorale dans les gros vaisseaux thoraciques visibles en imagerie - cavitation ou lésions pulmonaires visibles en imagerie
Déroulement de l'étude et traitements administrés	L'étude a comporté 3 phases (cf. schéma ci-dessous) : - une phase de traitement d'induction de 4 à 6 cycles de 21 jours - une phase de traitement d'entretien - une phase de suivi à long terme <pre> graph TD A[Patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde de stade IV, naïfs de chimiothérapie N=1 200] --> B[Randomisation 1: 1: 1 Facteurs de stratification : • Sexe • Métastases hépatiques • Expression tumorale PD-L1] B --> C[Traitement d'induction : 4 à 6 cycles de 21 jours] C --> D[Traitement de maintenance : tous les 21 jours] D --> E[Suivre de survie] subgraph Induction direction LR A1[Bras A atezolizumab (1 200 mg, IV) + carboplatine (AUC=6, IV) + paclitaxel (200 mg/m², IV)] A2[Bras B atezolizumab (1 200 mg, IV) + carboplatine (AUC=6, IV) + paclitaxel (200 mg/m², IV) + bevacizumab (15 mg/kg, IV)] A3[Bras C carboplatine (AUC=6, IV) + paclitaxel (200 mg/m², IV) + bevacizumab (15 mg/kg, IV)] end subgraph Maintenance direction LR M1[Bras A atezolizumab (1 200 mg, IV)] M2[Bras B atezolizumab (1 200 mg, IV) + bevacizumab (15 mg/kg, IV)] M3[Bras C bevacizumab (15 mg/kg, IV)] end subgraph FollowUp direction LR F1[Traitement par atezolizumab jusqu'à perte du bénéfice clinique] F2[Traitement par atezolizumab jusqu'à perte du bénéfice clinique et par bevacizumab jusqu'à progression] F3[Traitement par bevacizumab jusqu'à progression] end </pre> AUC : aire sous la courbe ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; IV : intraveineuse La randomisation a été stratifiée selon : - le sexe (homme vs femme) - la présence de métastases hépatiques à l'inclusion (oui vs non)

²⁰ Les patients devaient avoir arrêté le traitement par anti-CTLA-4 au moins 6 semaines avant la randomisation et ne devaient avoir eu aucun antécédent d'EI sévères médiés par l'immunité liée à un anti-CTLA-4.

	- l'expression tumorale de PD-L1 en immunohistochimie (TC3 et tout IC vs TC0/1/2 et IC2/3 vs TC0/1/2 et IC0/1²¹) Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio 1 : 1 :1) et traités par : - groupe A : atezolizumab + carboplatine/paclitaxel (induction : 4 à 6 cycles de 21 jours) ; atezolizumab (entretien : cycles de 21 jours) - groupe B : atezolizumab +bevacizumab+carboplatine/paclitaxel (induction : 4 à 6 cycles de 21 jours) ; atezolizumab+bevacizumab (entretien : cycles de 21 jours). Le groupe B correspondait au schéma d'association actuellement validé par l'AMM de TECENTRIQ. - groupe C (comparateur) : bevacizumab+carboplatine/paclitaxel (induction : 4 à 6 cycles de 21 jours) ; bevacizumab (entretien : cycles de 21 jours) Les traitements ont été administrés par voie intraveineuse à J1 de chaque cycle de 21 jours. Les doses administrées étaient les suivantes : - atezolizumab : 1200 mg - bevacizumab : 15 mg/kg - paclitaxel : 200 mg/m² - carboplatine : dose pour atteindre une AUC de 6 mg/ml/min Le traitement d'induction a été administré par cycle de 21 jours jusqu'à l'un des deux événements suivants : - 4 à 6 cycles administrés selon le choix de l'investigateur, ou - jusqu'à progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou perte du bénéfice clinique documentée (pour les patients traités par atezolizumab) Concernant le traitement d'entretien : - pour les patients sous bevacizumab (groupe B et C) : le traitement a été administré jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou décès - pour les patients sous atezolizumab (groupe A et B) : les patients pouvaient continuer à recevoir le traitement au-delà de la progression radiologique à condition que le bénéfice clinique ait été établi par l'investigateur²². Le traitement était arrêté à la perte du bénéfice clinique Une évaluation tumorale était réalisée à l'inclusion puis toutes les 6 semaines au cours des 48 premières semaines puis toutes les 9 semaines jusqu'à progression de la maladie par les critères RECIST v1.1 (ou perte du bénéfice clinique pour les patients sous atezolizumab), retrait de consentement ou décès. En cas d'arrêt du traitement pour d'autre raisons que la progression radiologique, l'évaluation tumorale était réalisée jusqu'à ce que le patient débute un nouveau traitement anti-cancéreux. L'expression de la signature de gènes T-effecteurs²³ dans le tissu tumoral a été déterminée par PCR à l'inclusion par un laboratoire centralisé. L'expression tumorale de PD-L1 dans le tissu tumoral (cellules immunitaires et tumorales) a été évaluée par immuno-histochimie par un laboratoire centralisé. Les niveaux d'expression PD-L1 sont présentés en annexe 1. Le cross-over n'a pas été autorisé au cours de l'étude. Aucune réduction de dose d'atezolizumab ou bevacizumab n'était autorisée. Le traitement pouvait être suspendu en cas de toxicité. Les réductions, interruptions ou arrêt des chimiothérapies (carboplatine et paclitaxel) étaient autorisées à la
--	--

²¹ la classification de l'expression PD-L1 définie par immunohistochimie est présentée en annexe.

²² Pour continuer à être traité au-delà de la progression radiologique, les critères suivants devaient être observés :

- preuve d'un bénéfice clinique évalué par l'investigateur
- absence de symptômes ou signes (incluant la dégradation des valeurs biologiques) indiquant une progression univoque de la maladie
- absence de déclin du statut ECOG pouvant être attribué à la progression de la maladie
- absence de progression tumorale à des sites anatomiques critiques (i.e. atteinte leptoméningée) ne pouvant être traitée par les traitements autorisés
- consentement du patient

²³ Cette signature est définie par l'expression moyenne de l'ARNm de 3 gènes - PD-L1 (CD274), CXCL9 et IFN-γ - normalisée par rapport à celle d'un gène de référence

	discrétion de l'investigateur.
Populations d'analyse	Populations d'analyse : - population ITT: ensemble des patients randomisés ; - population ITT-WT : population ITT, à l'exclusion des patients présentant une mutation activatrice dans les exons 18 à 21 du gène EGFR (EGFR+) ou un réarrangement du gène ALK (ALK+) ; - populations avec une signature génomique Teff (lymphocytes T effecteurs) : définie en utilisant l'expression d'une signature de gènes T-effecteurs dans le tissu tumoral, déterminée par PCR. Cette signature est définie par l'expression moyenne de l'ARNm de 3 gènes - PD-L1 (CD274), CXCL9 et IFN-γ - normalisée par rapport à celle d'un gène de référence : - o population Teff-élevée : patients de la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff $\geq -1,91$ - o population Teff-basse : patients de la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff $< -1,91$ - population Teff-élevée WT : population Teff-élevée, à l'exclusion des patients EGFR+ et ALK+ ; - population EGFR/ALK+: patients de la population ITT présentant des mutations de l'EGFR ou un réarrangement ALK. - populations PD-L1 : - o population TC2/3 ou IC2/3 : patients de la population ITT avec une expression tumorale de PD-L1 TC2/3 ou IC2/3 à l'inclusion ; - o population TC1/2/3 ou IC1/2/3 : patients de la population ITT avec une expression tumorale de PD-L1 TC1/2/3 ou IC1/2/3 à l'inclusion ; - population PD-L1 WT : populations PD-L1, à l'exclusion des patients EGFR+ et ALK+ - population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Pour les analyses de tolérance, les patients ont été groupés selon qu'ils aient reçu de l'atezolizumab ou non, y compris ceux pour lequel l'atezolizumab avait été administré par erreur²⁴..
Co-critères de jugement principaux	Trois co-critères de jugement principaux (amendements du 31/05/2016 et du 01/03/2017²⁵) : - Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur à partir des critères RECIST v1.1, dans la population ITT-WT²⁶. La SSP a été définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès qu'elle que soit la cause ; - SSP évaluée par l'investigateur dans la population Teff-élevée WT²⁷ ; - Survie globale (SG) évaluée dans la population ITT-WT²⁶. La SG a été définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès du patient quelle que soit la cause.
Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés	- SG évaluée dans la population Teff-élevée WT²⁷ ; - SSP et SG évaluées dans les populations PD-L1 WT²⁸, ITT et Teff-élevée²⁹ ; - taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur, défini comme le pourcentage de patients avec une réponse complète ou partielle, selon les critères RECIST v1.1 ; - durée de la réponse (DR) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la 1^{ère} réponse objective du patient (réponse complète ou réponse partielle selon les critères RECIST v1.1) et la 1^{ère} progression documentée ou le décès quelle que soit la cause ; - SSP évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) dans les populations ITT-WT et Teff-élevée WT ;

²⁴Spécifiquement, pour les patients randomisés dans le groupe C (Bev+CP), si le patient recevait par erreur de l'atezolizumab en plus du traitement Bev+CP, il était inclus dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) pour l'analyse de la tolérance.

²⁵Cf. rubrique « Analyse statistique – amendements au protocole » ci-dessous.

²⁶ correspondant à la population ITT n'étant pas EGFR+/ALK+

²⁷ correspondant à la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff (Lymphocytes T effecteurs) élevé $\geq -1,91$, à l'exclusion des patients EGFR+/ ALK+

²⁸ correspondant à la population PD-L1, à l'exclusion des patients EGFR+ et ALK+

²⁹ correspondant à la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff (Lymphocytes T effecteurs) élevé $\geq -1,91$,

	- taux de survie globale à 1 an et à 2 ans ; - qualité de vie évaluée par les scores spécifiques du cancer EORTC QLQ-C30³⁰ et EORTC QLQ-LC13³¹;
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Les analyses ont comparé dans un premier temps le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus le groupe C (Bev+CP) puis dans un second temps le groupe A (Atezo+CP) versus le groupe C (Bev+CP). Le nombre de sujets nécessaires de l'étude a été calculé sur le nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité en termes de SSP et SG (co-critères principaux) pour la comparaison du groupe B par rapport au groupe C. L'estimation du nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité <u>en termes de SSP</u> dans la comparaison du groupe B par rapport au groupe C a reposé sur les hypothèses suivantes : • seuil de significativité α unilatéral de 0,003 dans la population Teff-élevée WT ; • seuil de significativité α unilatéral de 0,003 dans la population ITT-WT ; • puissance de 98% pour détecter un HR de 0,55, correspondant à une amélioration de la SSP médiane de 6 mois à 10,9 mois dans la population Teff-élevée WT ; • puissance de 98% pour détecter un HR de 0,65, correspondant à une amélioration de la SSP médiane de 6 mois à 9,2 mois dans la population ITT-WT ; • pas d'analyse intermédiaire pour la SSP ; • taux de sortie d'étude de 5% tous les 12 mois. L'estimation du nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité <u>en termes de SG</u> dans la comparaison du groupe B par rapport au groupe C a reposé sur les hypothèses suivantes : • seuil de significativité α unilatéral de 0,019 dans la population ITT-WT ; • puissance de 87% pour détecter un HR de 0,75, correspondant à une amélioration de la SG médiane de 12 mois à 16 mois dans la population ITT-WT ; • une analyse intermédiaire de la SG effectuée au moment de l'analyse finale de la SSP, date à laquelle on estime qu'environ 73% du nombre total d'événements pour la survie globale requis pour l'analyse finale devraient avoir eu lieu, le seuil de significativité sera déterminé par l'approximation Lan-DeMets de la limite O'Brien-Fleming ; • taux de sortie d'étude de 5% tous les 24 mois. L'estimation du nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité en termes de SSP et SG dans la comparaison du groupe A par rapport au groupe C a été fondée sur des hypothèses similaires à celles décrites ci-dessus. Au total, sous ces hypothèses, environ 1200 patients devaient être inclus dans l'étude dont environ 1080 dans la population ITT-WT (en supposant une prévalence de 10% des mutations activatrices de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK) et 540 dans la population Teff-élevée WT (en supposant une prévalence de 50% avec le seuil de Teff-élevé choisi).
Analyse statistique	L'effet du traitement entre les groupes de traitement, a été estimé en utilisant un modèle de régression de Cox stratifié.

³⁰ L'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30 est constituée de 30 items évaluant 5 composantes fonctionnelles du patient (activité physique, émotionnelle, fonctionnement personnel, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissements, douleur), une échelle de qualité de vie et 6 items uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

³¹ L'échelle de qualité de vie spécifique du cancer du poumon EORTC QLQ-LC13 est constituée de 13 items de symptomatologie dont 3 items évaluant la dyspnée et 10 items évaluant la douleur, la toux, les douleurs buccales, la dysphagie, la neuropathie périphérique, l'alopécie et l'hémoptysie. L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

Analyses des co-critères de jugement principaux (SSP et SG) :

Les analyses ont comparé dans un premier temps le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus le groupe C (Bev+CP) puis dans un second temps le groupe A (Atezo+CP) versus le groupe C (Bev+CP) avec un test stratifié de log-rank dans les populations ITT-WT et Teff-élevée WT pour l'analyse de la SSP et dans la population ITT-WT pour l'analyse de la SG.

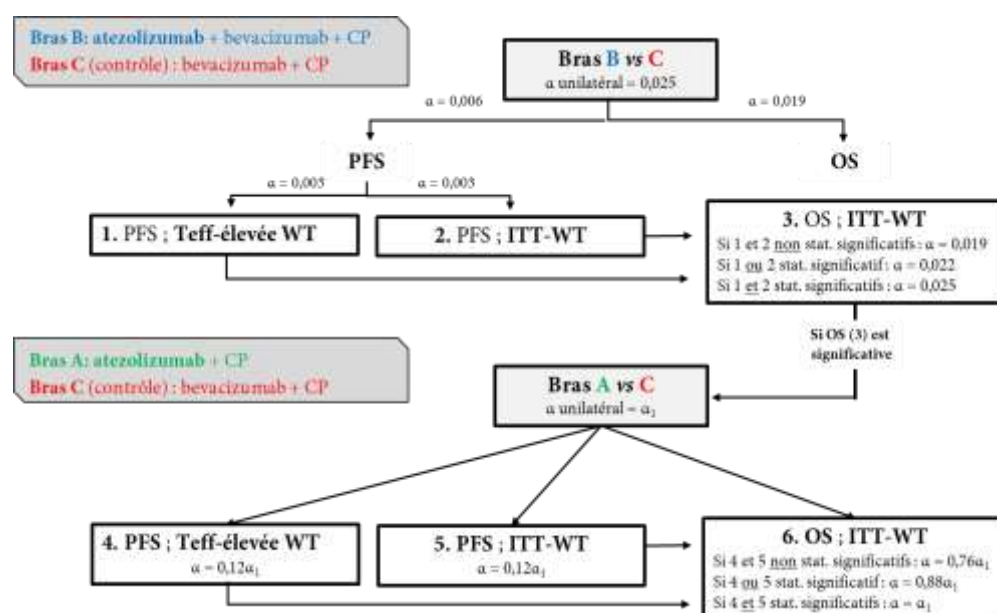
Afin de contrôler le risque de première espèce, les analyses ont été effectuées selon une analyse hiérarchisée et un algorithme de réallocation du risque α pour tenir compte des comparaisons multiples, et une fonction de dépense de l'alpha a été utilisée pour l'analyse intermédiaire de la SG.

Pour contrôler le taux d'erreur global de type I pour le test unilatéral à 0,025, les tests pour la comparaison du groupe B (Atezo+Bev+CP) par rapport au groupe C (Bev+CP) ont été effectués aux niveaux de significativité spécifiés dans l'ordre ci-dessous (cf. figure 1) :

1. la SSP dans la population Teff-élevée WT a été testée au risque $\alpha=0,003$ (unilatéral). Si l'estimation du HR était inférieure à 1 et que la valeur unilatérale du p correspondant au test du log-rank stratifié était inférieure à 0,003, il était conclu que l'association Atezo+Bev+CP prolonge la SSP par rapport à l'association Bev+CP dans la population de Teff-WT élevée ;
2. la SSP dans la population ITT-WT a également été testée au risque $\alpha=0,003$ (unilatéral) ;
3. le recyclage du risque α de la SSP vers la SG a été effectué comme suit :
 - si la SSP n'était statistiquement significative dans aucune des populations (Teff-élevée WT ou ITT-WT), la SG était testée à $\alpha=0,019$ (unilatéral) ;
 - si la SSP n'était statistiquement significative que dans la population Teff-élevée WT ou ITT-WT, la SG était testée à $\alpha=0,022$ (unilatéral) ;
 - si la SSP était statistiquement significative à la fois dans la population Teff-élevée et ITT-WT, la SG était testée à $\alpha=0,025$ (unilatéral).

Si la différence de SG entre le groupe B (Atezo+Bev+CP) et le groupe C (Bev+CP) dans la population ITT-WT était statistiquement significative, la comparaison du groupe A (Atezo+CP) versus le groupe C (Bev+CP) était testée au même niveau de significativité, avec un α attribué à la SSP dans la population Teff-élevée WT, à la SSP dans la population ITT-WT et à la SG dans la population ITT-WT au même ratio 3: 3: 19. Selon les résultats des deux tests de la SSP, les α de ces deux comparaisons de SSP étaient recyclés dans la comparaison de SG pour le groupe A versus le groupe C (cf. figure 1)

Figure 1. Analyse hiérarchisée de l'étude IMpower 150



CP : carboplatine/paclitaxel ; ITT : intention de traiter ; OS : survie globale ; PFS : survie sans progression ; Teff : lymphocytes T effecteurs ; WT : sauvage (non muté)

Dates d'analyses des co-critères de jugements principaux :

- SSP : aucune analyse intermédiaire n'avait été prévue au protocole. L'analyse finale de la comparaison du groupe B avec le groupe C était prévue à l'issue d'environ 516 événements de SSP dans la population ITT-WT des groupes B et C combinés ou lorsque le dernier patient de l'étude était inclus. L'analyse finale de la SSP devait survenir environ 29 mois après l'inclusion du premier patient et d'environ 249 événements dans la population Teff-élevée. Ce nombre d'événements devrait permettre de détecter une différence minimale correspondant à un HR d'environ 0,78 dans la population ITT-WT et d'environ 0,70 dans la population Teff-WT élevée.
- SG : une analyse intermédiaire était prévue à la date de l'analyse finale de la SSP, en espérant environ 370 événements de SG dans la population ITT-WT des groupes B et C combinés. Si à cette date, il y'avait significativement moins de 370 événements de SG, un risque alpha nominal négligeable de 1.10^{-4} était dépensé (impact négligeable sur le taux global d'erreur de type I). Une seconde analyse intermédiaire devait dans ces cas-là être réalisée à l'issue de 370 événements de SG observés. Une analyse finale de la SG était prévue à l'issue de 507 événements. Les seuils de signification (unilatéraux) des analyses de SG selon le recyclage du risque α de la SSP sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Seuils de significativité des analyses de survie globale

Analysis	Stopping Boundary in HR (p-value)		
	If $\alpha = 0,019$	If $\alpha = 0,022$	If $\alpha = 0,025$
OS interim analysis	HR $\leq 0,770$ (p-value $\leq 0,0064$)	HR $\leq 0,776$ (p-value $\leq 0,0073$)	HR $\leq 0,781$ (p-value $\leq 0,0087$)
OS final analysis	HR $\leq 0,829$ (p-value $\leq 0,0172$)	HR $\leq 0,833$ (p-value $\leq 0,0198$)	HR $\leq 0,837$ (p-value $\leq 0,0224$)

HR=hazard ratio; OS=overall survival.

Note: α and p-value are one-sided.

Aucune analyse hiérarchisée, ni contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiple par une autre méthode statistique n'a été prévu pour les critères de jugement secondaires, les rendant exploratoires. Par conséquent, ces résultats sont présentés à titre indicatif.

Amendements au protocole :

- 31/05/2016 (n=605/1202 patients randomisés) :
 - o ajout d'un co-critère de jugement principal de survie globale à la SSP
 - o ajout de 2 critères de non-inclusion suite à des décès observés dus à des hémorragies pulmonaires considérées comme liés au bevacizumab : « patients présentant une infiltration tumorale évidente dans les grands vaisseaux thoraciques » et « patients présentant une cavitation évidente des lésions pulmonaires à l'imagerie »
- 01/03/2017 (tous les patients randomisés) :
 - o modification des populations d'analyse des co-critères de jugement principaux avec exclusion des patients avec mutation EGFR ou ALK +. Cette décision a eu lieu suite aux résultats de l'étude de phase III GO28915³² ayant évalué l'atezolizumab versus docetaxel en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} intention chez les patients atteints de CBNPC à un stade avancé et ayant rapporté une absence de différence en termes de SG chez les patients EGFR mutés ainsi que suite aux résultats

³² Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 ; 389 : 255-65

similaires observés avec les inhibiteurs de PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) dans les études CheckMate 057³³ et KEYNOTE - 010³⁴ respectivement.

8.1.1.2 Résultats

Pour rappel, le schéma posologique du groupe B (Atezo+Bev+CP) correspond au seul schéma d'association actuellement validé par l'AMM de TECENTRIQ ; le schéma d'association du groupe A (Atezo+CP) n'a pas été validé. Seuls les résultats d'efficacité du groupe B versus le groupe C seront donc présentés.

► Effectifs

Au total, 1202 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 400 dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 400 dans le groupe C (Bev+CP), correspondant à la population ITT.

La grande majorité des patients (86%, n=692/800) ne présentaient pas de mutations activatrices de l'EGFR, ni de réarrangement du gène ALK (population ITT-WT). Parmi ces patients, 36% (n=284/800) présentaient une signature Teff élevée $\geq -1,91$ (population Teff élevée WT). La répartition des populations d'analyses de l'étude est présentée dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2. Populations d'analyse de l'étude (groupes B et C)

	Groupe C (Bev+CP)	Groupe B (Atezo+Bev+CP)
Population ITT, n (%)	400 (100)	400 (100)
Population ITT-WT*, n (%)	336 (84,0)	356 (89,0)
Population Teff élevée, n (%)	148 (37,0)	166 (41,5)
Population Teff élevée WT*, n (%)	129 (32,3)	155 (38,7)
Population EGFR/ALK+, n (%)	64 (16)	44 (11)
Population de tolérance, n (%)	394 (98,3)	393 (98,3)

* les populations identifiées en gras correspondent aux populations de l'analyse principale.

A la date d'analyse principale de l'étude pour la survie sans progression (15 septembre 2017), le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été plus important dans le groupe C (Bev+CP) que dans le groupes B (Atezo+Bev+CP) (53% versus 42%), avec le décès comme raison principale (49% versus 38%). Le pourcentage de patients encore sous traitement à la date d'analyse était respectivement de 10% et 33% dans les groupes C et B (cf. tableau 3).

Tableau 3. Répartition des patients à la date d'analyse du 15 septembre 2017

	Groupe C (Bev+CP) (n=400)	Groupe B (Atezo+Bev+CP) (n=400)
Patients ayant reçu le traitement, n (%)	394 (98,5)	394 (98,5)
Patient toujours dans l'étude, n (%)	188 (47,0)	233 (58,3)
<i>En vie : reçoit le traitement</i>	41 (10,3)	131 (32,8)
<i>En vie : dans la phase de suivi</i>	147 (36,8)	102 (25,5)
Patients ayant arrêté l'étude, n (%)	212 (53,0)	167 (41,8)
<i>Décès</i>	195 (48,8)	151 (37,8)
<i>Retrait du patient</i>	13 (3,3)	11 (2,8)

Au 15 septembre 2017, les durées médianes de suivi ont été de 15,4 mois dans le groupe C (Bev+CP) et 15,1 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP). La durée médiane d'exposition au traitement a été :

- pour l'atezolizumab : 8,2 mois (groupe B)

³³ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 1627-39

³⁴ Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 ; 387 : 1540-50.

- pour le bevacizumab : plus longue dans le groupe B (6,7 mois) que dans le groupe C (5,1 mois)
- pour le carboplatine et paclitaxel : de même ordre dans les deux groupes (2,2 mois)

Concernant les arrêts de traitements, à la date du 15 septembre 2017 :

- le pourcentage de patients ayant reçu un traitement complet de chimiothérapie a été comparable entre les 2 groupes (carboplatine : entre 69 et 70% ; paclitaxel : entre 67 et 68 %). Les principales raisons d'arrêt de la chimiothérapie étaient les événements indésirables, la progression de la maladie ou la dégradation symptomatique.
- dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) : le pourcentage de patients encore traités sous atezolizumab et sous bevacizumab a été respectivement de 33% et 25% avec comme principales raisons d'arrêt du traitement : la progression de la maladie (36% et 34% respectivement) et les EI (15% et 24% respectivement).
- dans le groupe C (Bev+CP) : le pourcentage de patients encore traités sous bevacizumab a été de 10% avec comme principales raisons d'arrêt du traitement : la progression de la maladie (57%) et les EI (18%).

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les trois groupes dans la population ITT. L'âge médian a été de 63 (31-90) ans. La majorité des patients était des hommes (60%) présentant des antécédents de tabagisme (57% anciens fumeurs et 23% de fumeurs actifs). La majorité des patients étaient de type caucasien (82%) et 13% de type asiatique. La quasi-totalité des patients avaient un adénocarcinome (95%) et 17% présentaient des métastases hépatiques à l'inclusion. Le score de performance ECOG était de 0 chez 43% des patients et 1 chez 57% des patients. L'expression tumorale PD-L1 était de type [TC0/1/2³⁵ et IC0/1³⁶] pour la majorité des patients (75%)

Parmi les patients randomisés des groupes B et C, 10% (n=80/800) ont présenté des mutations EGFR et 4,2 % (n=34/800) ont présenté des réarrangements ALK +. Dans cette sous-population EGFR/ALK+, des différences ont été observées par rapport à la population ITT avec un pourcentage plus important de femmes (50% vs 40%), de patients asiatiques (34% vs 13%) et de patients n'ayant jamais fumé (47% vs 20%).

Dans la population ITT-WT, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables à celles de la population ITT.

Dans la population Teff élevée WT, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables à celles de la population ITT. A noter un pourcentage plus important de patients avec un score ECOG 1 dans le groupe B (63%) que dans le groupe C (50%).

A l'inclusion, parmi les traitements antérieurs reçus pour le CBNPC dans la population ITT :

- 18% avaient reçu au moins un traitement antérieur anti-cancéreux parmi lesquels 10% des traitements adjuvants ou néo adjuvants (principalement cisplatine 6,4%, vinorelbine 2,9%, carboplatine 2,7%, pemetrexed 2,1% et paclitaxel 1,5%), 7% des traitements métastatiques de type ITK (reçus pour les patients EGRF/ALK+) et 2% dans d'autres cas
- 46% avaient reçu une chirurgie principalement de type autre chirurgie (29%), lobectomie (11%) et aspiration à l'aiguille fine (9%)
- 29% avaient reçu une radiothérapie

Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 4.

³⁵ T0/T1/T2 correspondant à une absence de marquage PDL1 ou à un marquage PD-L1 <50% des cellules tumorales (cf. classification en annexe).

³⁶ IC0/1 correspondant à une absence de marquage PD-L1 ou à un marquage PD-L1 avec une couverture des cellules immunitaires infiltrant la tumeur < 5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) (cf. classification en annexe).

Tableau 4. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude IMpower 150 (population ITT – groupes B et C)

	Groupe C (Bev+CP) (n=400)	Groupe B (Atezo+Bev+CP) (n=400)
Âge (ans)		
<i>Mediane (min-max)</i>	63,0 (31-90)	63,0 (31-89)
<i>< 65 ans, n (%)</i>	226 (56,5)	215 (53,8)
Statut de performance ECOG, n (%)		
<i>0</i>	179 (45,1)	159 (40,1)
<i>1</i>	218 (54,9)	238 (59,9)
Nombre de cycles de chimiothérapie prévus à l'induction du traitement, n (%)		
<i>4 cycles</i>	217 (54,3)	215 (53,8)
<i>6 cycles</i>	183 (45,8)	185 (46,3)
Mutations EGFR, n (%)		
<i>Oui</i>	45 (11,3)	35 (8,8)
<i>Non</i>	345 (86,3)	352 (88,0)
<i>Inconnu</i>	10 (2,5)	13 (3,3)
Translocations ALK, n (%)		
<i>Oui</i>	21 (5,3)	13 (3,3)
<i>Non</i>	375 (93,8)	383 (95,8)
<i>Inconnu</i>	4 (1,0)	4 (1,0)
Mutation KRAS, n (%)		
<i>Oui</i>	38 (9,5)	47 (11,8)
<i>Non</i>	77 (19,3)	59 (14,8)
<i>Inconnu</i>	285 (71,3)	294 (73,5)
Signature génomique Teff élevée (≥-1,91), n (%)	148 (37,0)	166 (41,5)
Expression tumorale PD-L1 : TC (cellules tumorales) et IC (cellules immunitaires infiltrant la tumeur) n (%)		
- Facteurs de stratification		
<i>TC0/1/2 (PD-L1 < 50%) et IC0/1 (PD-L1 < 5 %)</i>	301 (75,3)	299 (74,8)
<i>TC0/1/2 (PD-L1 < 50%) et IC2/3 (PD-L1 ≥ 5 %)</i>	50 (12,5)	53 (13,3)
<i>TC3 (PD-L1 ≥ 50%) et tout IC</i>	49 (12,3)	48 (12,0)
- Autres*		
<i>TC3 ou IC3</i>	73 (18,3)	75 (18,8)
<i>TC2/3 ou IC2/3</i>	133 (33,3)	140 (35,0)
<i>TC1/2/3 ou IC1/2/3</i>	195 (48,8)	209 (52,3)
<i>TC0/1/2 et IC0/1/2</i>	327 (81,8)	325 (81,3)
<i>TC0/1 et IC0/1</i>	266 (66,5)	260 (65,0)
<i>TC0 et IC0</i>	205 (51,3)	191 (47,8)

* la classification de l'expression PD-L1 définie par immunohistochimie est présentée en annexe.

Résultats sur les trois co-critères de jugement principaux (SSP dans la population ITT-WT, SSP dans la population Teff-élevée WT et survie globale dans la population ITT-WT)

► Survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population ITT-WT (= population ITT non EGFR/ALK+)

A la date d'analyse principale pour la survie sans progression du 15 septembre 2017, à l'issu d'un suivi médian de 15,1 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 15,4 mois dans le groupe C (Bev+CP), la médiane de survie sans progression a été de 8,3 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 6,8 mois dans le groupe C (Bev+CP) dans la population ITT-WT soit une différence de +1,5 mois en faveur de l'ajout de l'atezolizumab ($HR_{\text{stratifié}} = 0,62$, $IC_{99,4\%} [0,46 ; 0,75]$, $p < 0,0001$; inférieur au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,006.

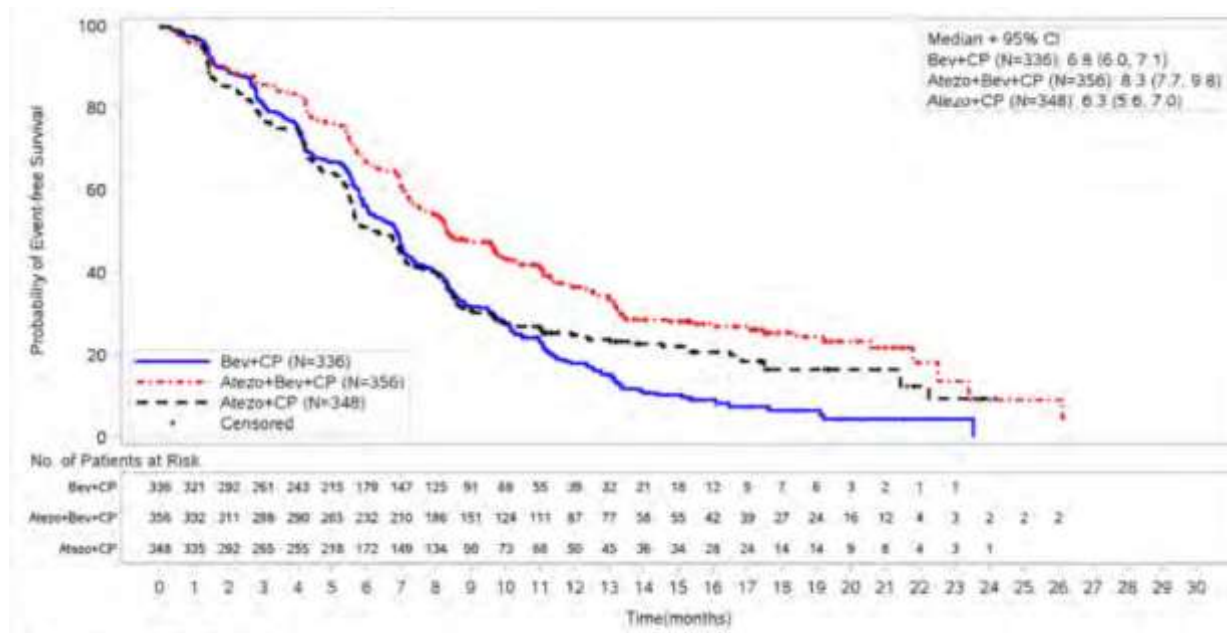
Tableau 5. Résultats d'efficacité sur la survie sans progression (population ITT –WT)

	Groupe B (Atezo+Bev+CP) (N=356)	Groupe C (Bev+CP) (N=336)
Nombre d'événements, n (%)	241 (67,7)	276 (82,1)
Progression	182 (51,1)	43 (12,8)
Décès	59 (16,6)	233 (69,3)
Nombre de patients sans événements n (%)	115 (32,3)	60 (17,9)
Hazard ratio stratifié* [IC _{99,4%}] p (log-rank)	0,62 [0,46 ; 0,75] < 0,0001	
SSP médiane (mois) [IC _{95%}]	8,3 [7,7 ; 9,8]	6,8 [6,0 ; 7,1]
Taux de SSP, % [IC _{95%}] :		
A 6 mois	66,8 [61,9 ; 71,8]	56,1 [50,7 ; 61,5]
A 12 mois	36,52 [31,2 ; 41,8]	18 [13,4 ; 22,6]

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%, IC_{99,4%} : intervalle de confiance ajusté à 99,4%, SSP : survie sans progression

*hazard ratio estimé selon la régression de Cox

Figure 2. Survie sans progression selon l'analyse de Kaplan Meier (co-critère de jugement principal – population ITT-WT - étude IMpower150 – date d'analyse du 15 septembre 2017)



► Survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population Teff-élevée WT (= population ITT avec expression Teff ≥-1,91 et non EGFR/ALK+)

A la date d'analyse du 15 septembre 2017, la médiane de survie sans progression a été de 11,3 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus 6,8 mois dans le groupe C (Bev+CP) dans la population Teff-élevée WT soit une différence de +4,5 mois en faveur de l'ajout de l'atezolizumab (HR_{stratifié} = 0,51, IC_{99,4%} [0,34 ; 0,74], p<0,0001 ; inférieur au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,006).

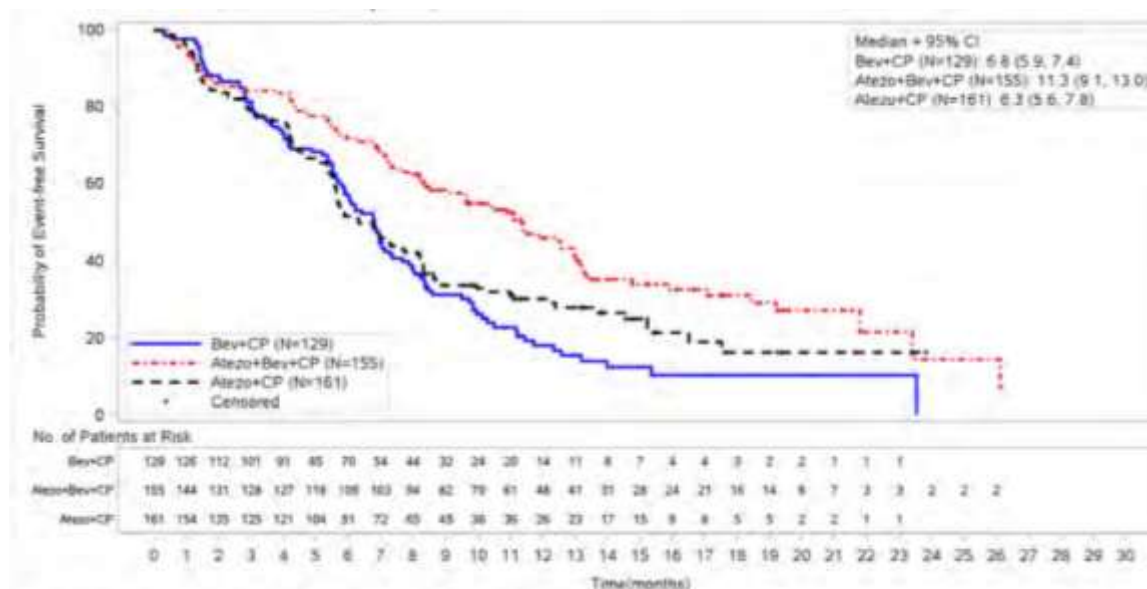
Tableau 6. Résultats d'efficacité sur la survie sans progression (population Teff-élevée WT)

	Groupe B (Atezo+Bev+CP) (N=356)	Groupe C (Bev+CP) (N=336)
Nombre d'événements, n (%)	97 (62,6)	103 (79,8)
Progression	66 (18,5)	88 (26,2)
Décès	31 (8,7)	15 (4,5)
Nombre de patients sans événements n (%)	58 (37,4)	26 (20,2)
Hazard ratio stratifié* [IC _{99,4%}] p (log-rank)	0,51 [0,34 ; 0,74] < 0,0001	
SSP médiane (mois) [IC ₉₅]	11,3 [9,1 ; 13,0]	6,8 [5,9 ; 7,4]
Taux de SSP, % [IC _{95%}] :		
A 6 mois	71,7 [64,6 ; 78,9]	57 [48,4 ; 65,7]
A 12 mois	46 [37,7 ; 54,4]	18 [10,5 ; 25,5]

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%, IC_{99,4%} : intervalle de confiance ajusté à 99,4%, SSP : survie sans progression

*hazard ratio estimé selon la régression de Cox

Figure 3. Survie sans progression selon l'analyse de Kaplan Meier (co-critère de jugement principal – population Teff élevée-WT - étude IMpower150 – date d'analyse du 15 septembre 2017)



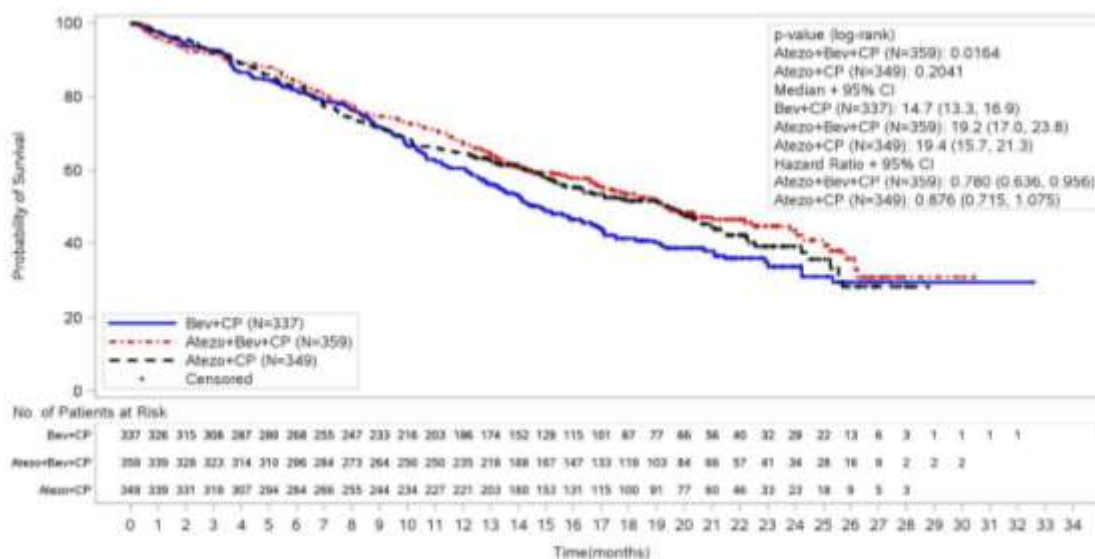
► Survie globale (SG) évaluée dans la population ITT-WT

A la date d'analyse du 15 septembre 2017 (1^{ère} analyse intermédiaire de la survie globale) à l'issu de 310 événements de décès (61% du nombre de décès attendus pour l'analyse finale), aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie globale dans la population ITT-WT, avec des médianes de survie globale de 19,2 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 14,4 mois dans le groupe C (Bev+CP) (HR_{stratifié} = 0,78, IC_{95%} [0,62 ; 0,92], p=0,026 : NS car supérieur au seuil de risque alpha pré-spécifié de 1.10⁻⁴).

A la date d'analyse du 22 janvier 2018 (2^{nde} analyse intermédiaire de la survie globale), à l'issu d'un suivi médian de 19,6 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 19,7 mois dans le groupe C (Bev+CP) et de 376 événements de décès (74% du nombre de décès attendus pour l'analyse finale ; 179 dans le groupe B et 197 dans le groupe C), la médiane de survie globale a été de 19,2 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 14,7 mois dans le groupe C (Bev+CP) soit une différence de +4,5 mois en faveur de l'ajout de l'atezolizumab (HR=0,78; IC_{98,2%} = [0,61 ; 0,99] ; p=0,0164 ; inférieur au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,0184). Ces résultats sont cependant limités par la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,2 % proche de la valeur seuil de 1 et le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier à 3 et 8 mois (cf.

figure 4) et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (mais avec peu de sujets à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme).

Figure 4. Survie globale selon l'analyse de Kaplan Meier (co-critère principal – population ITT-WT - étude IMpower150 – date d'analyse du 22 janvier 2018)



Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole) (cf. annexe), en particulier dans les sous-groupes définis selon les trois critères de stratification à la randomisation (sexe, métastases hépatiques et expression tumorale de PD-L1). Aucun test d'interaction n'a été réalisé.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Aucune analyse hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque alpha n'ayant été prévue au protocole, ces critères sont considérés comme exploratoires et les résultats sont présentés à titre indicatif.

A la date d'analyse du 15 septembre 2017, les résultats sur les principaux critères de jugement secondaires exploratoires ont été les suivants :

- PFS évaluée par l'investigateur dans la population ITT et dans la population Teff élevée : les résultats ont été respectivement de même ordre de grandeur que dans la population ITT-WT et dans la population Teff élevée WT :
 - o population ITT : médiane de survie sans progression de 8,3 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 6,8 mois dans le groupe C (Bev+CP) : HR = 0,61 (IC_{95%} [0,52 ; 0,72])
 - o population Teff élevée WT : médiane de survie sans progression de 11,3 mois dans le groupe B *versus* 6,8 mois dans le groupe C : HR = 0,49 (IC_{95%} [0,37 ; 0,65])
- PFS évaluée par le comité de relecture indépendant : les résultats ont été de même ordre de grandeur que ceux évalués par l'investigateur :
 - o population ITT-WT : médiane de survie sans progression de 8,5 mois dans le groupe B *versus* 7,0 mois dans le groupe C (HR = 0,71 (IC_{95%} = [0,59 ; 0,85])
 - o population ITT : médiane de survie sans progression de 8,5 mois dans le groupe B *versus* 7,0 mois dans le groupe C (HR = 0,67 (IC_{95%} = [0,56 ; 0,79])
- OS dans la population ITT : médiane de survie globale de 19,8 mois dans le groupe B *versus* 14,7 mois dans le groupe C (HR = 0,76, IC_{95%} = [0,61 ; 0,93])
- ORR dans la population ITT-WT : pourcentage de réponse globale de 63,5% dans le groupe B *versus* 48,0% dans le groupe C (OR = 1,86, IC_{95%} [1,37, 2,53])
- durée de la réponse dans la population ITT-WT : durée médiane de la réponse de 9,0 mois dans le groupe B et 5,7 mois dans le groupe C (HR = 0,52, IC_{95%} [0,41 ; 0,68])

8.1.2 Autres données : résultats de comparaisons indirectes

Le laboratoire a fourni un rapport incluant plusieurs comparaisons indirectes (rapport non publié) qui ont eu pour objectif de comparer l'efficacité de l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Atezo+Bev+CP) par rapport aux traitements de 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique non épidermoïde. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'une méta-analyse en réseau ou d'une comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC) selon les situations.

L'approche méthodologique a consisté en trois étapes :

- une revue systématique de la littérature réalisée en février 2018 qui a identifié 14 études contrôlées randomisées chez des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde de stade IV naïfs de traitement antérieur anticancéreux. Seules les études ayant inclus un minimum de 80 % de patients présentant un CBNPC non épidermoïde et classés en stade IV ont été incluses. Au total, 11 traitements de 1^{ère} ligne ont été identifiés parmi lesquels pembrolizumab en monothérapie, pembrolizumab en association (aux platines et au pemetrexed) et les chimiothérapies.
- la réalisation d'une méta-analyse en réseaux via :
 - o un modèle avec polynômes fractionnaires afin de comparer l'efficacité indirecte de l'association Atezo+Bev+CP par rapport aux traitements de 1^{ère} ligne en termes de survie sans progression et de survie globale,
 - o un modèle linéaire généralisé afin de comparer l'efficacité indirecte de l'association Atezo+Bev+CP par rapport aux traitements de 1^{ère} ligne en termes de taux de réponse objective et d'arrêts de traitement liés aux événements indésirables,
- la réalisation d'une comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC) avec appariement par score de propension qui a comparé l'association Atezo+Bev+CP par rapport au pembrolizumab en monothérapie (données publiées de l'étude KEYNOTE 024³⁷ qui a évalué le pembrolizumab en monothérapie par rapport aux chimiothérapies) dans la sous-population de patients avec un statut PD-L1 ≥ 50 %.

Concernant la méta-analyse en réseau, les réserves suivantes sont émises :

- seules les données agrégées des études étaient disponibles pour inclure les différents traitements,
- aucun test d'hétérogénéité entre les études n'a été réalisé pour la méta-analyse,
- les durées de suivi différentes entre les études (avec des médianes de suivi allant de 10 à plus de 25 mois),
- les caractéristiques des patients et du CBNPC n'étaient pas totalement superposables entre les études,
- la mesure du critère de jugement de SSP a différé entre les études (investigateur versus comité de relecture indépendant, deux études dont les critères de mesure n'étaient pas précisés, une étude évaluant la progression du score ECOG et non la progression radiologique basée sur les critères RECIST),
- les comparaisons en termes de survie globale incertaines compte-tenu des extrapolations réalisées à 60 mois au regard des durées de suivi différentes et de l'immaturation des résultats en survie globale pour certaines études (médiane non atteinte pour le pembrolizumab en association notamment).

Concernant la MAIC, les réserves suivantes sont émises :

- aucune recherche exhaustive de l'ensemble des études disponibles (comparatives et non comparatives, publiées ou non) ayant évalué les deux molécules d'intérêts (atezolizumab et pembrolizumab) n'a été réalisée alors qu'il s'agit d'un prérequis indispensable aux comparaisons indirectes. Aucune justification de la sélection de ces deux seules études de phase III n'a ainsi été apportée,

³⁷ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 ;375:1823-33

- aucune recherche exhaustive des études cliniques de nature pronostique permettant l'identification a priori des facteurs pronostiques et prédictifs de la maladie n'a été réalisée ; la prise en compte de la totalité des facteurs de confusion est indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé et une discussion argumentée aurait également dû s'attacher à démontrer qu'il est peu probable qu'existent d'autres facteurs de confusion (facteurs pronostiques) mal/non connus à ce jour,
- parmi les facteurs pronostiques considérés par le laboratoire, seuls l'âge, le sexe, le statut de fumeur, les lignes de traitement néoadjuvant et adjuvant systémique antérieures, la région et le score ECOG ont été pris en compte. Les données sur d'autres facteurs pronostics pertinents (le stade métastatique au diagnostic ou la présence de métastases hépatiques ou cérébrales) ne sont pas disponibles,
- le critère de jugement principal de survie sans progression a été évalué différemment dans les études IMpower 150 (évaluée par l'investigateur dans le cadre d'une étude en ouvert) et KEYNOTE-024 (évaluée par le comité de relecture indépendant),
- les durées de suivi ont différé entre les études (20 mois dans l'étude IMpower150 versus 25 mois dans l'étude KEYNOTE-024),
- les données actualisées de survie globale de l'étude KEYNOTE-024³⁸ à un suivi plus long de 25,2 mois avec une médiane de SG de 30 mois [IC_{95%} [18,3 ; NA]] n'ont pas été incluses dans l'analyse. Seul les résultats à l'issue d'un suivi médian de 11,2 mois, avec une médiane de SG non atteinte, ont été inclus dans la MAIC conduisant à des incertitudes en termes de résultats en survie globale,
- aucune mise en perspective des données de tolérance n'a été considérée.

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de TECENTRIQ en association dans la stratégie thérapeutique.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude IMpower150 dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques du cancer : EORTC QLQ-C30³⁰ et EORTC QLQ-LC13³¹.

Cependant les résultats n'ont pas de valeur démonstrative dans la mesure où :

- l'étude a été réalisée en ouvert,
- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- des données ont été manquantes à l'inclusion (9 à 11% de données manquantes selon groupe) et au cours de l'étude (> 30% de données manquantes au-delà des cycles 20 à 25 selon le groupe).

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de l'atezolizumab à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel par rapport à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel seule.

³⁸ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 ;37 : 537-46.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude IMpower 150

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées à la date d'analyse du 22 janvier 2018 (2nde analyse intermédiaire de la survie globale) pour les groupes de traitement B et C uniquement (schéma d'association correspondant à l'AMM de TECENTRIQ).

La population de tolérance de l'étude IMpower150 a inclus 393 patients dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 394 patients dans le groupe C (Bev + CP).

Les durées médianes d'exposition aux traitements ont été les suivantes :

- dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) : 8,3 mois avec l'atezolizumab et 6,7 mois avec le bevacizumab,
- dans le groupe C (Bev + CP) : 5,1 mois avec le bevacizumab.

La quasi-totalité des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) : 98% dans le groupe B et 99% dans le groupe C; les plus fréquents (>10%) ont été respectivement : nausées (39% versus 32%), fatigue (33% versus 27%), diarrhées (32% versus 25%), constipation (30% versus 23%), diminution de l'appétit (29% versus 21%), neuropathie périphérique (24% versus 17%), pyrexie (19% versus 9%), éruption cutanée (17% versus 7%), stomatite (13% versus 6%), prurit (13% versus 6%), hypomagnésémie (13% versus 6%) et hypothyroïdie (12% versus 3%).

Parmi l'ensemble des patients, 64% ont présenté un EI de grades 3 ou 4 dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 58% dans le groupe C (Bev+CP). Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquents ont été principalement de type hématologique : neutropénie (14% versus 12% respectivement), neutropénie fébrile (9% versus 7%), anémie (7% dans les deux groupes), diminution du taux de plaquettes (5% versus 2%), diminution du nombre de neutrophiles (9% versus 6%), une pneumonie (5% versus 3%) et une hypertension (9% versus 8%).

Le pourcentage de décès a été de 48% (n=189/393) dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus 57% (n=226/394) dans le groupe C (Bev+CP). La principale cause de décès a été la progression de la maladie (81% versus 87% respectivement). Dans le groupe B (Atezo+Bev+CP), un décès a été considéré comme lié à l'atezolizumab (obstruction intestinale), 4 décès ont été considérés comme liés au bévacizumab (1 hémoptysie, 2 hémorragies pulmonaires et 1 AVC) et 4 décès ont été considérés comme liés à l'atezolizumab et au bevacizumab (2 hémoptysies, une dissection aortique et une neutropénie fébrile).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 44% dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 34% dans le groupe C (Bev+CP). Les EI graves les plus fréquents dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) ont été une pneumonie (6,1% versus 4,3%), une neutropénie fébrile (6,9% versus 4,3%), une embolie pulmonaire (1,3% versus 2,0%) et des diarrhées (2,5% versus 0,8%).

Les arrêts d'au moins un des traitements de l'étude pour EI ont été de 34% dans le groupe (Atezo+Bev+CP) et 25% dans le groupe C (Bev+CP). Dans le groupe B (Atezo+Bev+CP), le pourcentage de patients ayant eu un EI entraînant l'arrêt de l'atezolizumab a été de 15 % (n= 59 patients) avec la pneumonie (1,8%, n=7) comme EI le plus fréquent.

Evénements indésirables d'intérêt particulier

Parmi les EI d'intérêt ont été notamment rapportés :

- un rash lié au système immunitaire : 30% dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus 14% dans le groupe C (Bev+CP)
- une hépatite liée au système immunitaire : 14% versus 7%
- une hypothyroïdie liée au système immunitaire : 14% versus 5%
- des réactions liées à la perfusion : 4% versus 3%
- une pneumopathie liée au système immunitaire : 3% versus 1%
- une hyperthyroïdie liée au système immunitaire : 4% versus 1%

- une colite liée au système immunitaire : 3% versus 0,5%

En termes d'immunogénicité, 36,4 % des patients traités dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) ont développés des anticorps anti-atezolizumab.

8.3.2 Données issues du RCP

« La sécurité d'atezolizumab administré en association au paclitaxel et au carboplatine, avec ou sans bevacizumab, a été évaluée chez 793 patients atteints d'un CBNPC métastatique. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : neuropathie périphérique (42,6 %), nausées (35,6 %), anémie (32,7 %), neutropénie (32,4 %), rash (29,8 %), fatigue (29,6 %), constipation (27,2 %), diminution de l'appétit (26,2 %), diarrhée (26,0 %), thrombopénie (24,0 %) et arthralgie (23,8 %).

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine

Dans l'étude clinique dans le CBNPC en première ligne (IMpower150), une fréquence globale plus élevée d'effets indésirables a été observée dans le schéma thérapeutique avec les quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, comparativement à atezolizumab, paclitaxel et carboplatine, dont des effets de grade 3 et 4 (63,6 % comparé à 57,5 %), des effets de grade 5 (6,1 % comparé à 2,5 %), des effets indésirables d'intérêt particulier pour l'atezolizumab (52,4 % comparé à 48,0 %), ainsi que des effets indésirables conduisant à un arrêt de l'un des traitements (33,8 % comparé à 13,3 %). Nausée, diarrhée, stomatite, fatigue, fièvre, inflammation des muqueuses, diminution de l'appétit, perte de poids, hypertension et protéinurie ont été plus fréquemment rapportées (différence $\geq 5\%$) chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine. Les autres effets indésirables cliniquement significatifs qui ont été observés plus fréquemment dans le bras atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine étaient les suivants : épistaxis, hémoptysie, accident vasculaire cérébral, dont des événements d'évolution fatale.

Immunogénicité

Dans l'étude clinique IMpower150, 36,4 % des patients traités par l'atezolizumab, le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine ont été testés positifs aux anticorps anti-atezolizumab apparus sous traitement à un ou plusieurs temps de prélèvement. Globalement, la positivité aux anticorps anti-atezolizumab à la semaine 4 n'a pas semblé avoir d'impact cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité. »

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

La spécialité TECENTRIQ fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de l'atezolizumab qui sont :

Risques importants identifiés	• Hépatite d'origine immunologique • Pneumopathie d'origine immunologique • Colite d'origine immunologique • Pancréatite d'origine immunologique • Endocrinopathies d'origine immunologique : diabète, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite • Neuropathies d'origine immunologique : syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique/myasthénie • Méningo-encéphalite d'origine immunologique • Myocardite d'origine immunologique • Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	• Toxicité embryo-fœtale • Anticorps anti-thérapeutiques
Informations manquantes	• Utilisation concomitante d'autres médicaments immuno-modulateurs • Utilisation concomitante ou séquentielle avec le vaccin BCG intravésical pour le traitement du carcinome urothélial

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 18 mai 2018 au 17 novembre 2018.

Un nouveau signal de type néphrite d'origine immunologique a été identifié comme risque important et a fait l'objet d'un courrier adressé à tous les investigateurs d'essais cliniques en cours.

08.4 Résumé & discussion

Les données appuyant l'extension d'indication de TECENTRIQ en association reposent sur une étude de phase III (IMpower 150) randomisée en ouvert en trois groupes parallèles qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au carboplatine/paclitaxel avec ou sans bevacizumab par rapport à l'association bevacizumab + carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie (1^{ère} ligne au stade métastatique). Seuls les résultats de la comparaison du groupe B : atezolizumab + bevacizumab + carboplatine/paclitaxel en induction puis atezolizumab + bevacizumab en entretien (schéma d'association validé par l'AMM) versus le groupe C : bevacizumab + carboplatine/paclitaxel en induction puis bevacizumab en entretien sont retenus pour cette évaluation.

Suite à un amendement au protocole au cours de l'étude, il a été prévu de réaliser l'analyse principale dans deux sous-populations de la population ITT :

- la population ITT-WT : incluant uniquement les patients sans anomalies moléculaires (mutations EGFR/réarrangement ALK) ;
- la population Teff-élevée WT (sous-population de ITT-WT) : incluant uniquement les patients sans anomalies moléculaires (mutations EGFR/réarrangement ALK) et avec une signature génomique Teff (lymphocytes T effecteurs) dite élevée³⁹.

L'analyse principale a porté sur trois co-critères de jugement principaux :

- la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population ITT-WT ;
- la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population Teff-élevée WT ;
- la survie globale évaluée dans la population ITT-WT.

A noter que l'analyse dans la population ITT, initialement prévue au protocole et correspondant à la population incluant les patients avec mutations EGFR ou réarrangement ALK, a été considérée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire et que par conséquent aucune donnée robuste dans cette population n'est disponible.

Au total, 1202 patients ont été randomisés parmi lesquels 400 dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 400 dans le groupe C (Bev+CP), correspondant à la population ITT.

La grande majorité des patients (86%, n=692/800) n'avait pas de mutations activatrices de l'EGFR, ni de réarrangement du gène ALK (population ITT-WT). Parmi les patients sans anomalies moléculaires, 36% (n=284/800) avaient une signature Teff élevée $\geq -1,91$ (population Teff élevée WT).

Les patients étaient en majorité des hommes (60%), d'âge médian de 63 ans, ayant des antécédents de tabagisme (57% anciens fumeurs et 23% de fumeurs actifs). La quasi-totalité des

³⁹ signature génomique Teff définie en utilisant l'expression d'une signature de gènes T-effecteurs dans le tissu tumoral, déterminée par PCR. Cette signature est définie par l'expression moyenne de l'ARNm de 3 gènes - PD-L1 (CD274), CXCL9 et IFN- γ - normalisée par rapport à celle d'un gène de référence :

- o population Teff-élevée : patients de la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff $\geq -1,91$
- o population Teff-basse : patients de la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff $< -1,91$

patients avaient un adénocarcinome (95%) et 17% présentaient des métastases hépatiques à l'inclusion. Le score de performance ECOG était de 0 chez 43% des patients et 1 chez 57% des patients. L'expression tumorale PD-L1 était de type [TC0/1/2⁴⁰ et IC0/1⁴¹] pour la majorité des patients (75%). Des mutations EGFR ont été rapportées chez 10% des patients et des réarrangements ALK chez 4,2 % des patients.

A la date d'analyse du 15 septembre 2017 (analyse principale pour la SSP), à l'issu d'un suivi médian de 15,1 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 15,4 mois dans le groupe C (Bev+CP) :

- la médiane de survie sans progression a été de 8,3 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 6,8 mois dans le groupe C (Bev+CP) dans la population ITT-WT soit un gain absolu de +1,5 mois en faveur de l'association Atezo+Bev+CP ($HR_{\text{stratifié}} = 0,62$, $IC_{99,4\%} [0,46 ; 0,75]$, $p < 0,0001$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,006 pré-spécifié).
- la médiane de survie sans progression a été de 11,3 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 6,8 mois dans le groupe C (Bev+CP) dans la population Teff-élevée WT soit un gain absolu de + 4,5 mois en faveur de l'association Atezo+Bev+CP ($HR_{\text{stratifié}} = 0,51$, $IC_{99,4\%} [0,34 ; 0,74]$, $p < 0,0001$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,006 pré-spécifié).

A la date d'analyse du 22 janvier 2018 (2nde analyse intermédiaire pour la SG), à l'issu d'un suivi médian de 19,6 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 19,7 mois dans le groupe C (Bev+CP) et de 376 événements de décès (179 dans le groupe B et 197 dans le groupe C), la médiane de survie globale a été de 19,2 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 14,7 mois dans le groupe C (Bev+CP) soit un gain absolu de +4,5 mois en faveur de l'association Atezo+Bev+CP ($HR=0,78$; $IC_{98,2\%} = [0,61 ; 0,99]$; $p=0,0164$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0184).

Au total, une différence statistiquement significative au regard des hypothèses définies au protocole a été observée sur les trois co-critères de jugement principaux.

La qualité de vie a été évaluée dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques du cancer : EORTC QLQ-C30³⁰ et EORTC QLQ-LC13³¹. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de l'atezolizumab à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel par rapport à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel seule.

Concernant la tolérance, plus d'événements indésirables graves (44% *versus* 34%), d'EI de grades 3 ou 4 (64% *versus* 58%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (34% *versus* 25%) ont été observés dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) par rapport au groupe C (Bev + CP). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) ont été notamment les nausées (39% *versus* 32%), la fatigue (33% *versus* 27%), les diarrhées (32% *versus* 25%) et la constipation (30% *versus* 23%).

Les risques importants identifiés avec l'atezolizumab sont : hépatite d'origine immunologique, pneumopathie d'origine immunologique, colite d'origine immunologique, pancréatite d'origine immunologique, endocrinopathies d'origine immunologique, neuropathies d'origine immunologique, méningo-encéphalite d'origine immunologique, myocardite d'origine immunologique et réactions liées à la perfusion.

Discussion

Il convient de prendre en compte les limites suivantes :

- l'étude a été réalisée en ouvert alors qu'une randomisation en double-aveugle était envisageable,

⁴⁰ T0/T1/T2 correspondant à une absence de marquage PDL1 ou à un marquage PD-L1 <50% des cellules tumorales (cf. classification en annexe)

⁴¹ IC0/1 correspondant à une absence de marquage PD-L1 ou à un marquage PD-L1 avec une couverture des cellules immunitaires infiltrant la tumeur < 5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) (cf. classification en annexe)

- l'évaluation des co-critères de jugement principaux de survie sans progression par l'investigateur et non par un comité de relecture indépendant, dans le cadre d'une étude réalisée en ouvert, pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet du traitement,
- l'analyse principale a été réalisée dans un sous-groupe de patients de la population ITT suite à un amendement au protocole en cours d'étude,
- le choix du comparateur (bevacizumab ajouté à la chimiothérapie) est acceptable mais questionnable compte-tenu de sa place en tant que traitement optionnel de 1^{ère} ligne uniquement chez des patients sélectionnés pour lesquels l'utilisation n'est pas contre-indiquée¹¹. Aucune donnée de comparaison de l'association atezolizumab par rapport aux chimiothérapies seules en traitement de première ligne n'est disponible. De même, le protocole de l'étude ne prévoyait pas de comparaison de l'association atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapies (groupe B) versus atezolizumab + chimiothérapies (groupe A) permettant de distinguer l'intérêt ou non de l'ajout du bevacizumab,
- un bénéfice modeste en termes de survie sans progression (co critère de jugement principal) avec l'ajout de l'atezolizumab à l'association bevacizumab + chimiothérapie (+1,5 mois),
- les résultats de survie globale observés lors d'une analyse intermédiaire sont limités par la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,2 % proche de la valeur seuil de 1, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier à 3 et 8 mois et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (mais avec peu de sujets à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme) ; des incertitudes sur la survie globale à plus long terme subsistent,
- aucune donnée robuste d'efficacité n'est disponible chez les patients avec mutation EGFR/réarrangement ALK (10% et 4% des patients de la population ITT respectivement), car ceux-ci ont été exclus de l'analyse principale au cours de l'étude (amendement au protocole),
- aucune donnée robuste d'efficacité n'est disponible selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, ne permettant ainsi pas de positionner TECENTRIQ par rapport aux immunothérapies existantes à base de pembrolizumab en 1^{ère} ligne du CBNPC en l'absence de mutation,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie à ce stade avancé de la maladie,

Au total, chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK +, l'ajout de TECENTRIQ au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel en première ligne métastatique s'est traduit par un allongement de la survie sans progression (+ 1,5 mois) et de la survie globale (+4,5 mois lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole avec des incertitudes sur ces résultats) au prix d'une toxicité plus importante, par rapport au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel. Aucun bénéfice en termes de qualité de vie n'a été démontré à ce jour.

L'indication de l'AMM a validé l'utilisation de TECENTRIQ chez les patients ayant une mutation EGFR ou un réarrangement ALK. Cependant l'intérêt et l'apport thérapeutique de l'ajout de TECENTRIQ au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel ne peuvent être déterminés en l'absence de donnée robuste d'efficacité chez ces patients dans le cadre de cette association (population exclue de l'analyse principale).

Par conséquent, en première ligne métastatique chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde métastatique,

- en l'absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK + : il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité de l'ajout de TECENTRIQ au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel,
- en présence d'une mutation EGFR ou de réarrangement ALK + : il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité de l'ajout de TECENTRIQ au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel,

En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie, l'impact sur la qualité de vie de TECENTRIQ en association à ce stade avancé de la maladie n'est pas démontré.

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

08.5 Programme d'études

Etudes en cours évaluant l'efficacité et la tolérance de TECENTRIQ en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique :

- **IMpower 150 (décrite dans cet avis)** : analyse finale de la survie globale attendue en Q1 2019
- **IMpower 130 (GO29537)** : évalue l'atezolizumab en association (carboplatine+nab-paclitaxel) dans le CBNPC non épidermoïde (résultats obtenus en mai 2018)
- **IMpower 131 (GO29437)** : évalue l'atezolizumab en association (carboplatine+nab-paclitaxel ou paclitaxel) dans le CBNPC épidermoïde (résultats obtenus en juin 2018)
- **IMpower 132 (GO29438)** : évalue l'atezolizumab en association (pemetrexed+ carboplatine ou cisplatine) dans le CBNPC non épidermoïde (résultats attendus en Q3 2019)
- **IMpower 110 (GO29431)** : évalue atezolizumab en monothérapie (résultats attendus en 2020)

Etude en cours évaluant l'efficacité et la tolérance de TECENTRIQ en monothérapie par rapport aux soins de support en traitement d'entretien au stade adjuvant du CBNPC : **IMpower 010 (GO29527)** (résultats attendus en 2026)

Etude en cours évaluant l'efficacité et la tolérance de TECENTRIQ en association au carboplatine + etoposide en 1^{ère} ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules métastatique : **IMpower 133 (GO30081)** (résultats obtenus en octobre 2018).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires⁴² (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK ou réarrangement de ROS1), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur, de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patients^{7,9}.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou BRAF et de réarrangement des gènes ALK ou ROS1^{7,8,10}, le traitement standard de première ligne chez les patients sans comorbidités majeures et avec un indice de performance ECOG 0 à 2 repose sur une bithérapie associant des chimiothérapies à base de sels de platine et l'une des molécules suivantes : paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, vinorelbine ou pemetrexed, selon l'âge du patient (< ou ≥ 70 ans). La durée optimale de la chimiothérapie est de 4 à 6 cycles selon la stabilité de la maladie et la réponse au traitement. L'association de bevacizumab à un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine peut être envisagée en 1^{ère} ligne de traitement chez certains patients en l'absence de contre-indication^{11,10}.

Les patients ayant conservé un score ECOG 0 ou 1 et répondeurs ou stables après 4 cycles de doublet de chimiothérapie peuvent poursuivre un traitement d'entretien par bevacizumab si utilisé en première ligne et/ou pemetrexed.

En cas de progression de la maladie suite aux cycles de chimiothérapies, un traitement de 2^{nde} ligne est instauré parmi lesquels les alternatives thérapeutiques suivantes : immunothérapies chez les patients avec un score ECOG de 0 ou 1 (nivolumab, pembrolizumab en cas de PD-L1 (≥1%), atezolizumab), monochimiothérapie (docétaxel, pemetrexed), erlotinib.

Le pembrolizumab est un traitement de 1^{ère} intention du CBNPC métastatique non-épidermoïde pour certains profils de patients selon le statut tumoral PD-L1 :

⁴² Lors du diagnostic, une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu en cas de : cancer non épidermoïde de stade III et IV, et de cancer épidermoïde chez des non - fumeurs de stade III et IV.

- en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment fortement le ligand PD-L1 correspondant à un score de proportion tumorale [TPS] $\geq 50\%$ et ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou un réarrangement ALK (avis du 12 mai 2017)¹²,
- en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez des patients de statut ECOG 0 ou 1, indépendamment du taux d'expression PD-L1, et dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK (avis du 20 février 2019)¹³.

Pour les patients présentant des anomalies moléculaires (mutations EGFR ou réarrangements ALK ou ROS-1), le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) selon l'anomalie détectée :

- en cas de mutation EGFR : erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib
- en cas de réarrangement ALK + : alectinib, crizotinib, céritinib
- en cas de réarrangement ROS-1 : crizotinib

En cas d'échec aux ITK, la chimiothérapie à base de sels de platine constitue une alternative.

Chez les patients ayant un score ECOG de 3 ou 4, les soins de supports doivent être considérés, en absence d'alternative thérapeutique.

A ce jour, l'atezolizumab (TECENTRIQ) en monothérapie est une alternative au nivolumab ou au pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq 1\%$) après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Chez les patients EGFR mutés, la place de l'atezolizumab reste à étudier avec un niveau de preuve optimal tandis que chez les patients ayant un réarrangement ALK+, l'atezolizumab n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.

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

Tableau 7. Principaux traitements disponibles dans le CBNPC localement avancé ou métastatique

	Absence d'altération moléculaire Histologie épidermoïde ou non épidermoïde Expression PD-L1 : ≥ 50% 	
--	--	--

			pemetrexed épidermoïde)	si	non	
--	--	--	----------------------------	----	-----	--

Place de TECENTRIQ dans la stratégie thérapeutique :

TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est une alternative en traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.

En l'absence de donnée comparative robuste selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PD-L1 $\geq$ 50 % ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue.

Le choix du traitement en première ligne entre immunothérapie seule et immunochimiothérapie doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et de tolérance (bénéfice/risque) de chacune des modalités.

Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique disponible.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► TECENTRIQ est un traitement à visée curative.

► Malgré la démonstration d'une supériorité de l'association atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapie par rapport à l'association bevacizumab + chimiothérapie sur la survie globale (co critère de jugement principal) mais compte tenu des limites de cette étude (étude en ouvert, dans un sous-groupe de patients, chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan-Meier... cf. paragraphe « 08.4. Résumé et Discussion ») et prenant en compte les données de tolérance rapportant davantage d'événements indésirables graves (44% versus 34%), d'EI de grades 3 ou 4 (64% versus 58%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (34% versus 25%),

Le rapport efficacité/effets indésirables de TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine est moyen chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.

Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, faute de donnée chez ces patients exclus de l'analyse principale de l'étude, le rapport efficacité/effets indésirables de TECENTRIQ ne peut être établi.

► Il existe des alternatives médicamenteuses en traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique (cf. rubrique « 06. Comparateurs cliniquement pertinents »).

► Chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK, TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine constitue une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique.

Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK : TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique disponible chez les patients concernés.

Intérêt de Santé Publique :

Compte tenu de :

- la gravité du CBNPC non épidermoïde, en particulier au stade métastatique,
- l'incidence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la supériorité démontrée de l'association atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapie par rapport à l'association bevacizumab + chimiothérapie en termes de survie sans progression et survie globale, avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme,
- l'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins

TECENTRIQ n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

- modéré en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab plus bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Atezo+Bev+CP) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Bev+CP) sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (co-critère de jugement principal) lors d'une étude en ouvert dans un sous-groupe de la population, avec un gain absolu modeste (+ 1,5 mois),
- de la démonstration d'un gain sur la survie globale en faveur de l'association Atezo+Bev+CP (HR=0,78; IC_{98,2%} = [0,61 ; 0,99], gain absolu de +4,5 mois), observé lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole à un suivi médian limité de 19,6 mois, dans un sous-groupe de la population mais avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme,
- des limites méthodologiques de cette étude impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude, l'analyse principale réalisée dans un sous-groupe sélectionné de la population, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (mais avec peu de patients à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme) et,
- des données de tolérance rapportant davantage d'événements indésirables graves (44% versus 34%), d'EI de grades 3 ou 4 (64% versus 58%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (34% versus 25%),

TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.

010.3 Population cible

La population-cible de TECENTRIQ dans cette extension d'indication est constituée des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de

mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK et approchée comme suit, en l'absence de données de prévalence :

- selon les dernières projections à partir des registres des cancers du réseau Francim⁴³, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France a été estimé à 46 363 en 2018,
- une estimation haute et basse sont actuellement disponibles concernant la proportion de CBNPC de type non épidermoïde en France. Tout d'abord, l'étude KBP-2010-CPHG⁴³ réalisée sur 7051 patients pris en charge dans 119 centres hospitaliers généraux français à partir de 2010 a montré que 56,9% des patients diagnostiqués avec un cancer bronchique étaient atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde, soit 26 381 patients (estimation haute). Il s'agissait d'adénocarcinomes (45,4%), de carcinomes à grandes cellules (10,7%) et d'adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire (0,8%).

Par ailleurs, l'InCa estimait qu'environ 85% des cancers bronchiques étaient des CBNPC⁴⁴. Parmi ceux-ci, 40% seraient des adénocarcinomes (incluant les adénocarcinomes bronchiolo-alvéolaires) et 10 à 15% des carcinomes à grandes cellules⁴⁵. Au total, les CBNPC de type non épidermoïde représenteraient environ 45% des patients avec un cancer bronchique, soit 20 864 patients (estimation basse).

- selon l'étude KBP-2010-CPHG, 67,8% des patients atteints d'un cancer bronchique étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb et IV), soit entre 14 146 et 17 886 patients. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé (32,2 %), environ 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique¹³ soit entre 2 688 et 3 398 patients.

Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde métastatique en 1^{ère} ligne est estimé entre 16 834 et 21 284 patients par an en France.

Au total, la population cible de TECENTRIQ dans cette extension d'indication est estimée à 16 900 à 21 300 patients par an en France

⁴³ Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBPCPHG studies. Lung Cancer. 2013;81 :32-8.

⁴⁴ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

⁴⁵ ESMO Patients Guide – Non-small-cell lung cancer – 2019.

Annexe 1. Classification des critères PD-L1 définis par immunohistochimie au cours de l'étude IMpower 150

Cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC)	Niveau d'expression PD-L1	Cellules tumorales (TC)	Niveau d'expression PD-L1
Pas de marquage PD-L1 OU marquage PD-L1 avec une couverture des IC < 1% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC0	Pas de marquage PD-L1 OU marquage PD-L1 (quel que soit l'intensité) de <1% des TC	TC0
Marquage PD-L1 avec une couverture des IC comprise entre ≥1% et < 5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC1	Marquage PD-L1 (quel que soit l'intensité) compris entre ≥1% et <5% des TC	TC1
Marquage PD-L1 avec une couverture des IC comprise entre ≥5% et < 10% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC2	Marquage PD-L1 (quel que soit l'intensité) compris entre ≥5% et <50% des TC	TC2
Marquage PD-L1 avec une couverture des IC ≥10% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes)	IC3	Marquage PD-L1 (quel que soit l'intensité) de ≥50% des TC	TC3

Figure 1. Analyses en sous-groupe de la survie globale évaluée par l'investigateur (population ITT-WT) (date d'analyse du 22 janvier 2018) – étude IMpower 150

