



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 13 MAI 2020

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

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en 1<sup>ère</sup> ligne, en association au carboplatine et à l'étoposide.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie carboplatine + étoposide.

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

Le traitement du carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu repose sur une association de chimiothérapies dont plusieurs protocoles ont montré une efficacité similaire.

Le traitement de première intention est le protocole cisplatine + étoposide pendant 4 à 6 cycles. Pour les patients âgés, fragiles (ECOG  $\geq$  2) ou avec une contre-indication à l'utilisation du cisplatine il est recommandé d'utiliser du carboplatine.

D'autres protocoles peuvent également être utilisés notamment en cas de contre-indication à l'étoposide (cisplatine ou carboplatine + irinotécan, gemcitabine + carboplatine, cisplatine + topotécan etc.).

Une irradiation cérébrale prophylactique est conseillée pour les patients en bon état général (ECOG 0 à 2) qui ont répondu à une première ligne de traitement et dont l'imagerie cérébrale est négative.

### **Place du médicament**

TECENTRIQ (atezolizumab), utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine + étoposide puis seul en traitement d'entretien, est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu.

La Commission souligne néanmoins :

- qu'une sous population de patients « bon répondeurs » semble bénéficier du traitement à long terme sans qu'il ne soit possible de les identifier,
- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG > 1,
- et que les données sont limitées chez les patients présentant des métastases cérébrales.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication concernée</b>	« <b>TECENTRIQ</b> , en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'atezolizumab associé à la chimiothérapie carboplatine + étoposide par rapport à la chimiothérapie seule, dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de survie sans progression et de survie globale (critères de jugement principaux),</li> <li>- la quantité d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie (gains de 0,9 mois en SSP ; HR = 0,77 ; IC<sub>95%</sub> [0,62 ; 0,96] et de 2 mois en SG ; HR = 0,70 ; IC<sub>95%</sub> [0,54 ; 0,91]),</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,</li> <li>- le profil de tolérance de l'association atezolizumab + carboplatine/étoposide marqué par une fréquence comparable d'EI de grade ≥ 3 et d'EIG mais une fréquence plus élevée d'EI d'origine immunologique (32,3 % vs 18,4 %) et d'arrêts de traitement pour EI (11,1 % vs 3,1 %),</li> <li>- l'incertitude concernant l'effet de l'atezolizumab compte tenu de la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement d'induction en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par atezolizumab seul,</li> <li>- et l'impossibilité d'identifier les patients « bons répondeurs » qui semblent bénéficier du traitement à long terme,</li> </ul> <p>la Commission considère que <b>TECENTRIQ</b> (atezolizumab), en association au carboplatine et à l'étoposide, apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu.</p>
<b>ISP</b>	<b>TECENTRIQ</b> (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>TECENTRIQ</b> (atezolizumab), utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine + étoposide puis seul en traitement d'entretien, est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu.</p> <p>La Commission souligne néanmoins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- qu'une sous population de patients « bons répondeurs » semble bénéficier du traitement à long terme sans qu'il ne soit possible de les identifier,</li> <li>- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG &gt; 1,</li> <li>- et que les données sont limitées chez les patients ayant des métastases cérébrales.</li> </ul>
<b>Population cible</b>	La population cible de <b>TECENTRIQ</b> (atezolizumab) en association au carboplatine et à l'étoposide, pour le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des patients atteints de CBPC au stade étendu est estimée à 4 586 patients par an.

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 3 septembre 2019, en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (**CBPC**) de stade étendu.

A noter que cette spécialité est actuellement disponible en France dans cette indication, dans le cadre d'une ATU de cohorte mise en place en mai 2019 (cf. paragraphe 07.4 du présent avis), uniquement chez les patients présentant un score ECOG de 0 ou 1<sup>1</sup>.

Pour rappel, la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg dispose déjà d'une AMM dans la prise en charge du carcinome urothélial et du carcinome bronchique non à petites cellules - CBNPC (cf. paragraphe 02 du présent avis). S'agissant de sa prise en charge par la collectivité, TECENTRIQ 1200 mg n'est pas disponible dans le carcinome urothélial (retrait de la demande d'inscription par le laboratoire en cours d'instruction<sup>2</sup>) ainsi que dans le CBNPC en 2<sup>ème</sup> ligne avec réarrangement ALK (SMR insuffisant<sup>3</sup>) et en 1<sup>ère</sup> ligne sans mutation EGFR ni réarrangement ALK (remboursement non sollicité<sup>4</sup>).

A noter qu'une autre spécialité à base d'atezolizumab, TECENTRIQ en flacon de 840 mg, est indiquée dans le traitement du carcinome urothélial, en monothérapie dans le CBNPC en 2<sup>ème</sup> ligne et dans le cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne (extension d'indication obtenue en août 2019, en cours d'évaluation par la Commission).

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

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### « Carcinome urothélial

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

- après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou
- considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 5$  % (voir rubrique 5.1 du RCP).

### Cancer bronchique non à petites cellules

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

<sup>1</sup> ANSM. TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion. ATU de cohorte d'extension d'indication du 05/04/2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/TECENTRIQ-1200-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>

<sup>2</sup> HAS. Projet d'avis de la commission de la Transparence daté du 24 janvier 2018 pour TECENTRIQ 1200 mg. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/tecentriq\\_vessie\\_pic\\_ins\\_pa\\_retrait\\_def\\_ct16590.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/tecentriq_vessie_pic_ins_pa_retrait_def_ct16590.pdf)

<sup>3</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 30 mai 2018 pour TECENTRIQ 1200 mg. Disponible sur : [https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457\\_TECENTRIQ\\_CBNPC\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16457.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf)

<sup>4</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 6 novembre 2019 pour TECENTRIQ 1200 mg. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18158\\_TECENTRIQ\\_PIS\\_EI\\_NON\\_DEMANDEE\\_Avis1\\_CT18158.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18158_TECENTRIQ_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis1_CT18158.pdf)

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).

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

### **Cancer bronchique à petites cellules**

**Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (voir rubrique 5.1 du RCP). »**

## **03 POSOLOGIE**

---

« Posologie [...] »

### **Première ligne (1L) d'un CBPC de stade étendu**

#### ***Tecentriq en association au carboplatine et à l'étoposide***

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du carboplatine, puis de l'étoposide, administrés par perfusion intraveineuse au jour 1. L'étoposide est également administré par perfusion intraveineuse aux jours 2 et 3. Ce schéma thérapeutique est administré toutes les trois semaines pendant quatre 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 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.

Chez les patients atteints d'un CBPC de stade étendu, ainsi que chez ceux atteints d'un CBNPC traités en première ligne avec Tecentriq en association au nab-paclitaxel et carboplatine, il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin (voir rubrique 5.1 du RCP).

#### **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. »

## 04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court terme et qui concerne un nombre important de patients en France. Il est en effet le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3<sup>ème</sup> chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme<sup>5</sup>. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1<sup>er</sup> rang des décès par cancer chez l'homme et au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme<sup>5</sup>.

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques<sup>6</sup>.

Le cancer du poumon à petite cellules (CBPC), qui représente environ 14 à 15 % des cancers bronchiques primitifs, est d'origine neuro-endocrine. Le diagnostic repose sur l'histologie et/ou la cytologie. L'examen immuno-histochimique est facultatif mais peut aider au diagnostic en confirmant notamment le phénotype neuro-endocrine des cellules (10% des CBPC ont cependant des marqueurs négatifs)<sup>7</sup>. Il est caractérisé par une croissance tumorale rapide, une sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais le développement de résistance aux traitements principalement au stade métastatique.

Le pronostic dépend principalement du stade de la maladie (cf. classification TNM du cancer du poumon en Annexe 1). Le statut de performance ECOG 0 ou 1 et le sexe féminin sont des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques favorables<sup>7</sup>.

Environ 1/3 des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (stade I à III de la classification TNM du cancer du poumon). Le traitement des CBPC de stade I à III repose sur l'association chimiothérapie / radiothérapie thoracique avec parfois une irradiation cérébrale prophylactique. Ces patients ont une espérance de vie d'environ 20 % à 5 ans<sup>7</sup>.

Concernant les CBPC de stades étendus, c'est-à-dire métastatiques (stade IV TNM), l'espérance de vie est de l'ordre de 3 à 6 mois sans traitement. Avec un traitement, la médiane de vie actuelle est autour de 10 à 12 mois<sup>7</sup>.

Selon les recommandations<sup>7,8,9</sup>, le traitement des CBPC de stade étendu est palliatif et repose sur une association de chimiothérapies dont plusieurs protocoles ont montré une efficacité similaire (60 à 70 % de taux de réponse).

Le traitement de première intention cité par l'ensemble des recommandations est le protocole cisplatine (80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1) + étoposide (80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3) pendant 4 à 6 cycles (J1 = J21). Pour les patients âgés, fragiles (ECOG ≥ 2) ou avec une contre-indication à l'utilisation du cisplatine il est recommandé d'utiliser du carboplatine (AUC 5, formule de Calvert). D'autres protocoles peuvent également être utilisés comme le PDCE (cisplatine, étoposide, cyclophosphamide, épirubicine) ou, en cas de contre-indication à l'étoposide, les associations cisplatine ou carboplatine + irinotécan, gemcitabine + carboplatine (patient de mauvais pronostic), cisplatine + topotécan etc.

Dans tous les cas, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement au-delà de 6 cycles. Une irradiation cérébrale prophylactique est conseillée pour les patients en bon état général (ECOG 0 à 2) qui ont répondu à une première ligne de traitement et dont l'imagerie cérébrale est négative.

Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est fonction de l'état du patient, de ses comorbidités et de la sensibilité au traitement de première ligne. En cas de patients sensibles (rechute plus de 3 mois après la réponse) l'association cisplatine/carboplatine + étoposide peut être utilisée à nouveau. Chez les

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> HAS - Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaire – 2013

<sup>7</sup> Référentiels Auvergne Rhône-Alpes 2019 en oncologie thoracique. Cancers bronchiques à petites cellules. 15<sup>ème</sup> édition. Disponible sur : [http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/wp-content/uploads/2019/03/CBNPC\\_2019\\_VDEF.pdf](http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/wp-content/uploads/2019/03/CBNPC_2019_VDEF.pdf)

<sup>8</sup> Früh M. et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013; 24 (6): vi99-vi105.

<sup>9</sup> NCCN Guidelines. Small Cell Lung Cancer. Version 3.2020 du 5 février 2020.

patients résistants, les options thérapeutiques sont le topotécan ou le protocole CAV (cyclophosphamide, adriamycine et vincristine).

**Compte tenu du pronostic défavorable du CBPC de stade étendu avec un taux médian de survie sans progression de 5,5 mois et une survie globale médiane d'environ 10 mois, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert en 1<sup>ère</sup> ligne par les chimiothérapies existantes qui sont peu nombreuses. Il persiste de ce fait un besoin à disposer d'alternatives améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ (atezolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne dans la prise en charge du carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (stade IV TNM). Compte tenu du schéma posologique, incluant une phase d'induction puis d'entretien, validé par l'AMM pour TECENTRIQ, ses comparateurs cliniquement pertinents sont les thérapeutiques utilisées en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

### 05.1 Médicaments

Selon les recommandations<sup>7,8,9</sup>, les médicaments utilisés en première ligne de traitement sont les protocoles de chimiothérapie d'induction cisplatine + étoposide ou carboplatine + étoposide. Il n'existe pas à ce jour de traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induction.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge (Oui/non)
Génériques à base de <b>cisplatine</b> <sup>10</sup>	Non	Cancers bronchiques	17/12/2014 (inscription cisplatine ACCORD)	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
Génériques à base de <b>carboplatine</b> <sup>10</sup>	Non	Cancer du poumon à petites cellules	12/06/2013 (Inscription carboplatine KABI)	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
Génériques à base de <b>étoposide</b> <sup>10</sup>	Non	Cancer du poumon à petites cellules	17/07/2019 (inscription cisplatine ACCORD)	Important	ASMR V par rapport aux autres présentations d'étoposide	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

D'autres protocoles peuvent également être envisagés en deuxième intention comme le PDCE (cisplatine, étoposide, cyclophosphamide, épirubicine) ou, en cas de contre-indication à l'étoposide, les associations cisplatine ou carboplatine + irinotécan, gemcitabine + carboplatine (patient de mauvais pronostic), cisplatine + topotécan etc. Ces protocoles étant peu utilisés et restreints à des situations particulières, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

A noter enfin que les recommandations américaines préconisent l'utilisation d'une immunothérapie, atezolizumab ou durvalumab (IMFINZI), en association à la chimiothérapie d'induction puis en traitement d'entretien. IMFINZI n'ayant pas d'AMM en Europe dans la prise en charge du CBPC, cette spécialité n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

<sup>10</sup> Les médicaments à base de cisplatine, carboplatine et étoposide sont des génériques des spécialités CISPLATYL, VEPESIDE ET PARAPLATINE dont les AMM ont été archivées ou abrogées depuis le 21/07/1995, le 15/05/2010 et le 30/03/1989 respectivement.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux utilisés en première ligne de traitement.

A noter toutefois qu'une irradiation cérébrale prophylactique (ICP) et/ou une irradiation thoracique complémentaire peuvent être utilisées dans certaines situations particulières (imagerie cérébrale négative, patients < 75 ans, ECOG 0-2 et réponse objective à la chimiothérapie pour l'ICP ; patients ECOG 0-1 en réponse significative à la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée pour la radiothérapie thoracique).

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ (atezolizumab) utilisés lors de la phase d'induction sont les médicaments cités dans le tableau. A noter qu'il n'existe pas de comparateur utilisé en entretien en cas de réponse à la chimiothérapie d'induction.**

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

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours (Si non pourquoi)	Indication (Idem à celle évaluée ou restreinte)	Oui / Non / En cours (Si non pourquoi)	Population(s) (Celle de l'AMM ou restreinte)
USA	Oui	<i>In combination with carboplatin and etoposide, for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).</i>	Oui (01/07/2019)	Celle de l'AMM
Belgique	Oui	Idem à celle évaluée	Oui (01/10/2019)	Celle de l'AMM
Danemark	Oui		Oui (05/09/2019)	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui		Oui (03/09/2019)	Celle de l'AMM
Slovénie	Oui		Oui (02/2020)	Celle de l'AMM
Italie	Oui		En cours	-
Estonie	Oui		En cours	-
Grèce	Oui		En cours	-
Lituanie	Oui		En cours	-
Pays-Bas	Oui		En cours	-
Pologne	Oui		En cours	-
Royaume-Uni	Oui		En cours	-
Finlande	Oui		Non (NC)	-

Informations communiquées par le laboratoire

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude pivot IMpower133, une étude de phase I/III randomisée, qui a comparé l'atezolizumab au placebo, tous deux en association avec le protocole carboplatine + étoposide, chez des patients atteints d'un CBPC étendu non préalablement traité par chimiothérapie.

### 07.1 Efficacité clinique

#### 7.1.1 Etude IMpower133

##### 7.1.1.1 Méthode

<b>Références</b>	<b>Etude IMpower133 (GO30081)</b> <i>Horn L. et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 379(23): 2220-2229.</i>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02763579
<b>Type d'étude</b>	Etude clinique de phase I/III, prospective, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo en add-on, menée en double aveugle et en deux groupes parallèles, multicentrique et internationale.
<b>Objectifs principaux de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité de l'atezolizumab en association au carboplatine + étoposide par rapport au placebo en association au carboplatine + étoposide, en termes de survie sans progression et de survie globale.
<b>Dates et durée de l'étude</b>	<u>Début de l'étude</u> (1 <sup>er</sup> patient randomisé) : 6 juin 2016 <u>Dernier patient randomisé</u> : 31 mai 2017 <u>Date de l'analyse intermédiaire</u> : 24 avril 2018 <u>Date de l'analyse finale</u> : 24 janvier 2019
<b>Cadre de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 106 centres répartis dans 21 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 7 patients)
<b>Schéma de l'étude</b>	<p><b>Patients avec (N = 403) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBPC-SE mesurable (RECIST v1.1)</li> <li>• ECOG PS 0 ou 1</li> <li>• Aucun traitement systémique antérieur du CBPC-SE</li> <li>• Les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques traitées étaient éligibles</li> </ul> <p><b>Stratification :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexe (homme vs femme)</li> <li>• ECOG PS (0 vs. 1)</li> <li>• Métastases cérébrales (oui vs non)<sup>a</sup></li> </ul> <p><b>(4 cycles de 21 jours)</b></p> <p>Atézolizumab (1 200 mg IV, jour 1) + carboplatine + étoposide</p> <p>Placebo + carboplatine + étoposide</p> <p>Carboplatine : ASC 5 mg/ml/min IV, jour 1 Étoposide : 100 mg/m<sup>2</sup> IV, jours 1-3</p> <p>Atézolizumab</p> <p>Placebo</p> <p>Traitement jusqu'à progression ou perte du bénéfice clinique</p> <p>ICP suivant traitement standard local</p> <p>Suivi de la survie</p> <p><sup>a</sup>Seuls les patients avec métastases cérébrales traitées étaient éligibles. ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; IV : intraveineuse ; ICP : irradiation cérébrale prophylactique ; R : randomisé ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides).</p> <p>Les patients qui remplissaient les critères d'inclusion ont été randomisés pour recevoir un traitement d'induction (4 cycles de 21 jours) composé de l'atezolizumab ou du placebo + carboplatine/étoposide. Les patients recevaient leur première dose de traitement le jour de la randomisation si possible ou dans les 5 jours suivant la randomisation. A la suite du traitement d'induction, les patients recevaient un traitement d'entretien par atezolizumab ou placebo jusqu'à progression de la maladie (évaluée selon les critères RECIST 1.1) ou perte du bénéfice clinique, détérioration symptomatique ou toxicité inacceptable. Les patients pouvaient également poursuivre le traitement même après progression s'il y avait une preuve d'un bénéfice clinique par l'investigateur, pas de dégradation du score de performance et l'absence de progression tumorale au niveau de sites critiques (ex : méningée).</p> <p>L'évaluation tumorale a été effectuée toutes les 6 semaines du cycle 1 à la 48<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 9 semaines par la suite jusqu'à progression radiologique de la maladie selon les critères RECIST1.1, décès ou retrait du consentement. Les patients qui arrêtaient le traitement à l'étude pour une autre raison (toxicité, détérioration clinique) continuaient à être suivis.</p>

<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ≥ 18 ans ;</li> <li>- Score ECOG 0 ou 1 ;</li> <li>- CBPC histologiquement ou cytologiquement confirmé (selon la classification du Veterans Administration Lung [VALG] Study Group) ;</li> <li>- Maladie mesurable, définie par les critères RECIST v1.1 ;</li> <li>- Pas d'antécédent de traitement systémique pour le CBPC étendu (les patients ayant reçu une chimio-radiothérapie pour le CBPC localisé devaient avoir eu une période sans traitement ≥ 6 mois entre le dernier cycle et le diagnostic de CBPC étendu)</li> <li>- Antécédent de métastases asymptomatiques du SNC traitées autorisé uniquement si métastases sus-tentorielle et cérébrale, si absence de besoin en corticoïdes et si absence de preuve de progression entre la fin du traitement et la randomisation (les patients présentant de nouvelles métastases asymptomatiques du SNC à l'inclusion devaient être pris en charge par radiothérapie et/ou une intervention chirurgicale et pouvaient être éligibles sans nouvelle évaluation du cerveau si tous les autres critères étaient remplis).</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Métastases cérébrale actives ou non traitées, identifiées (scan ou IRM) lors de l'inclusion ou d'une évaluation radiologique antérieure</li> <li>- Compression de la moelle épinière non définitivement traitée par chirurgie et/ou radiothérapie ou non cliniquement stable après traitement depuis au moins une semaine avant la randomisation</li> <li>- Maladie leptoméningée</li> <li>- Épanchement pleural non contrôlé, épanchement péricardique ou ascite nécessitant un drainage récurrent</li> <li>- Hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique (les patients sous dénosumab devaient pouvoir arrêter le traitement et être traité par biphosphonate)</li> <li>- Cancer autre qu'un CBPC dans les 5 ans précédant la randomisation, à l'exception de ceux avec un risque négligeable de métastases ou de décès</li> <li>- Antécédent de maladie auto-immune, de fibrose pulmonaire idiopathique ou de transplantation</li> <li>- Maladie cardiovasculaire significative (maladie cardiaque NYHA ≥ II, IDM, AVC au cours des 3 mois précédant la randomisation, etc...)</li> <li>- Traitement par une molécule expérimentale dans les 28 jours précédant la randomisation et par des médicaments systémique immunosuppresseur (corticoïdes, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et anti-TNF) dans les 7 jours.</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir l'atezolizumab ou le placebo, tous deux associés au protocole carboplatine + étoposide.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée sur le sexe (homme vs femme), le score de performance ECOG (0 vs 1) et la présence de métastases cérébrales (oui vs non).</p>
<b>Traitement étudié</b>	<p><u>Phase d'induction</u> : 4 cycles (J1 = J21)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Groupe atezolizumab</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Atezolizumab</u> (1 200 mg à J1 en perf IV de 60 min au 1<sup>er</sup> cycle puis 30 min aux autres cycles)</li> <li>- <u>Carboplatine</u> (perf IV de 30-60 min à J1 pour une ASC de 5 mg/ml/min, cf. formule de Calvert)</li> <li>- <u>Étoposide</u> (1000 mg/m<sup>2</sup> à J1, J2 et J3 en perf IV de 60 min)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Groupe placebo</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Placebo</u></li> <li>- <u>Carboplatine</u> (perf IV de 30-60 min à J1 pour une ASC de 5 mg/ml/min, cf. formule de Calvert)</li> <li>- <u>Étoposide</u> (1000 mg/m<sup>2</sup> à J1, J2 et J3 en perf IV de 60 min)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Phase d'entretien</u> : jusqu'à progression radiologique (RECIST 1.1) ou perte du bénéfice clinique Atezolizumab ou placebo (1 200 mg à J1 en perf IV de 30 min)</p> <p>Les patients et les investigateurs étaient en aveugle concernant le traitement reçu. Aucune réduction de dose n'était permise pour atezolizumab/placebo. Les patients pouvaient recevoir une irradiation céphalique prophylactique lors de phase d'entretien.</p>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>Les patients pouvaient recevoir une corticothérapie systémique ou des anti-TNFα pour atténuer les effets immunologiques du traitement par atezolizumab sous certaines conditions si les alternatives dont antihistaminiques avaient été envisagées en premier mais considérées comme inappropriées et si les patients n'avaient pas une contre-indication aux produits de contraste pour un CT scan.</p> <p>Les traitements concomitants non-autorisés durant l'étude étaient tous les traitements du cancer (expérimental ou non), le denosumab, les vaccins vivants atténués, les corticoïdes chez les patients ayant une contre-indication aux produits de contraste pour un CT Scan ainsi que la phytothérapie.</p>
<b>Critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1</b>, définie comme le délai entre la randomisation et la progression ou le décès quelle que soit la cause</li> <li>- <b>Survie globale (SG)</b> définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause</li> </ul>

<p><b>Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1</b>, définie comme le pourcentage de patients avec une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP)</li> <li>- <b>Durée de la réponse (DR) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1</b>, définie comme le délai entre la date de la première réponse objective et la progression ou le décès, quelle que soit la cause.</li> <li>- <b>Taux de survie globale (SG) à 1 an et 2 ans</b>, définie comme le nombre de patients toujours en vie à 1 an et 2 ans.</li> <li>- <b>Taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois et 1 an</b>, définie comme le nombre de patients n'ayant pas progressé et toujours en vie à 6 mois et 1 an.</li> <li>- <b>Délai jusqu'à détérioration (DD)</b> pour les symptômes liés au cancer (toux, dyspnée, douleur thoracique et douleur des bras ou des épaules) selon l'échelle PRO EORTC QLQ-LC13</li> </ul>
<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p>En prenant l'hypothèse d'une survie globale médiane de 10 mois dans le groupe contrôle et d'un hazard ratio (HR) de 0,68, 306 décès devaient être rapportés dans la population ITT pour atteindre une puissance de 91% avec un risque alpha bilatéral de 0,045. En utilisant une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMet pour les analyses intermédiaire et finale de l'OS et un taux d'arrêt prématuré de 5% sur 12 mois, le nombre de sujets nécessaires était de 400 patients (200 patients par groupe).</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyses des données</u> L'analyse principale de la SSP a été prévue après que 295 événements de SSP soient observés. A cette date, une analyse intermédiaire a également été réalisée concernant la SG (environ 240 événements de SG). Cette analyse devait avoir lieu environ 25 mois après la randomisation du 1<sup>er</sup> patient. Il n'y a pas eu d'analyse intermédiaire pour la SSP. L'analyse finale de la SG a été prévue lorsque 306 décès ont été observés dans la population ITT. Cette analyse devait avoir lieu environ 36 mois après la randomisation du 1<sup>er</sup> patient.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'analyse principale des critères de jugement principaux d'efficacité (SG et SSP) a été conduite sur la <b>population en intention de traiter (ITT)</b> définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu).</li> <li>- Les analyses de tolérance ont été menées sur la <b>population de tolérance</b> définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'au moins un des traitements à l'étude (selon le traitement effectivement reçu)</li> </ul> <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Les analyses de survie (SG et SSP médianes et à différents temps) ainsi que la durée de réponse (DR) ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier comparant les deux groupes de traitement par un test du log-rank stratifié. L'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) des survies médianes a été calculé selon la méthodologie de Brookmeyer Crowley à l'aide d'une transformation log-log. Un modèle de régression à risques proportionnels de Cox stratifié a été utilisé pour le calcul du Hazard ratio (HR). L'IC<sub>95%</sub> du HR a également été calculé. Les analyses sur le de jugement secondaire TRO, ont été réalisées en utilisant la méthode de Clopper-Pearson pour le calcul de l'IC<sub>95%</sub>. Des analyses en sous-groupes exploratoires ont également été réalisées pour les critères de jugement principaux concernant certaines caractéristiques démographiques (âge, sexe, ethnie etc.) et certaines caractéristiques pronostiques (score de performance ECOG, statut tabagique et présence de métastases cérébrale).</p> <p><u>Contrôle du risque alpha</u> L'analyse des critères de jugement principaux a été réalisée selon une procédure pondérée de Holm afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples. Le risque alpha global bilatéral de 0,05 a été partagé entre les deux critères (0,045 pour la SG et 0,005 pour la SSP). Selon cette procédure, les deux critères pouvaient être testés simultanément comme décrit dans la figure ci-dessous. En cas de résultat statistiquement significatif au seuil alpha pré spécifié sur un des critères, le risque alpha pouvait être attribué au second co-critère.</p> <div data-bbox="555 1664 1297 1803" data-label="Diagram"> <pre> graph TD     A[2-sided α=0.05] --&gt; B[OS (α=0.045)]     A --&gt; C[PFS (α=0.005)]     B -- "if rejected, α=0.005 will be passed to OS" --&gt; C     C -- "if rejected, α=0.045 will be passed to PFS" --&gt; B   </pre> </div> <p>En d'autres termes, si le résultat en termes de SG dans la population ITT était significatif au seuil alpha de 0,045, alors la SSP était testée au seuil alpha de 0,05. De façon réciproque, si le résultat en termes de SSP dans la population ITT était significatif au seuil alpha de 0,005, alors la SG était testée au seuil alpha de 0,05.</p> <p>Afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses intermédiaires, le nombre d'événements requis pour les analyses de la SG a été estimé selon l'approximation de Lan DeMets et les seuils d'arrêt de O'Brien-Fleming comme décrit dans le tableau ci-dessous.</p>

	Estimation		Seuil pour le HR ( $p$ bilatéral)	
	Nombre d'événements	Délai depuis randomisation 1 <sup>er</sup> patient (mois)	La PFS est significative	La PFS n'est pas significative
<b>Analyse intermédiaire de l'OS</b>	78,4% (240)	25	HR $\leq$ 0,7453 ( $p \leq$ 0,0228)	HR $\leq$ 0,7405 ( $p \leq$ 0,02)
<b>Analyse finale de l'OS</b>	100% (306)	36	HR $\leq$ 0,7937 ( $p \leq$ 0,0433)	HR $\leq$ 0,7899 ( $p \leq$ 0,039)

Aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été effectué concernant les critères de jugements secondaires. Ceux-ci sont donc considérés comme exploratoires.

#### Principaux amendements au protocole

Au total, le protocole initial du 8 décembre 2015 a été amendé 4 fois. Parmi les principales modifications on note l'autorisation pour les patients ayant progressé de poursuivre le traitement par atezolizumab à la discrétion de l'investigateur (amendement n° 12 du 8 juin 2016), l'autorisation d'une irradiation cérébrale prophylactique pour les patients en entretien selon les pratiques des centres (amendement n°2 du 25 août 2016) ou la modification du plan d'analyse statistique afin d'ajuster la stratégie de contrôle du risque alpha (amendement n° 3 du 29 août 2017).

### 7.1.1.2 Résultats

#### Effectifs

Au total, 403 patients ont été randomisés dans l'étude, (201 dans le groupe atezolizumab et 202 dans le groupe placebo) constituant la population ITT.

Parmi ceux-ci, 9 n'ont pas reçu le traitement à l'étude (4 dans le groupe atezolizumab et 5 dans le groupe placebo). De plus, 1 patient randomisé dans le groupe placebo a reçu de l'atezolizumab. La population de tolérance était donc constituée de 394 patients (198 patients dans le groupe atezolizumab et 196 patients dans le groupe placebo).

#### Suivi et exposition au traitement

La figure ci-dessous présente la répartition des patients ainsi que les raisons d'arrêt de traitement et de l'étude à la date de la première analyse (24 avril 2018).

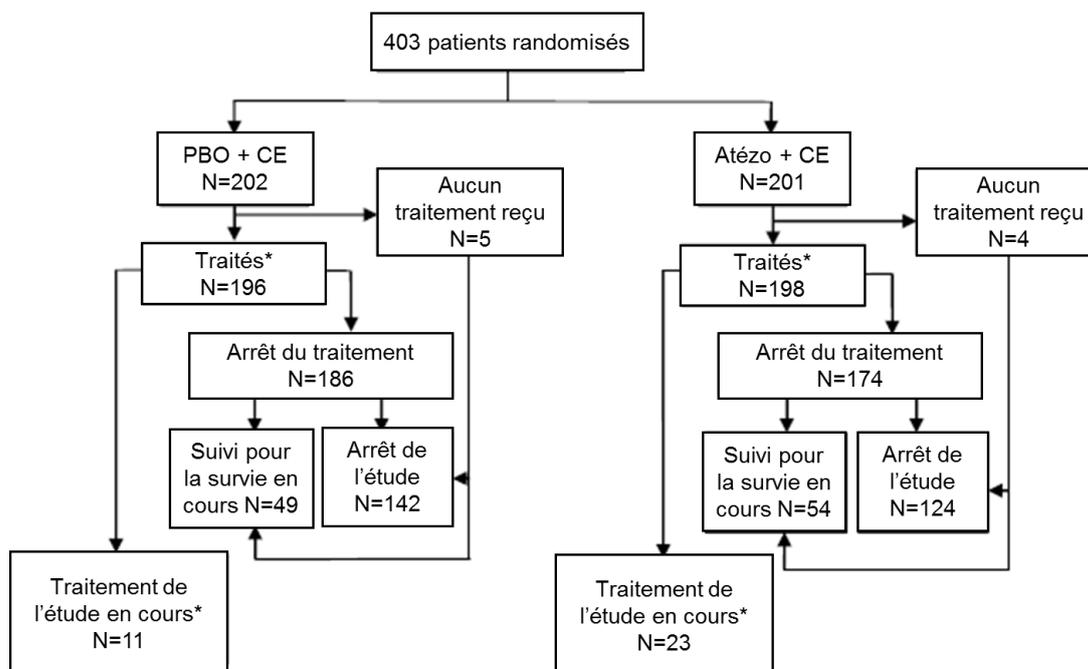


Figure 1. Diagramme de flux des patients (étude IMpower133 ; 24 avril 2018, source rapport d'étude clinique)

A la date de l'analyse finale (24 janvier 2019), le suivi médian était de 22,9 mois (23,1 mois dans le groupe atezolizumab vs 22,6 mois dans le groupe placebo).

A cette date, 333 patients avaient arrêté l'étude, 161 dans le groupe atezolizumab (80,1 %) et 172 dans le groupe placebo (85,1 %). Le pourcentage de décès était plus important dans le groupe placebo (78,2 % vs 68,7 %). Au total, seuls 70 patients étaient donc toujours dans l'étude, 40 (19,9 %) dans le groupe atezolizumab et 30 (14,9%) dans le groupe placebo. Parmi ceux-ci, 14 étaient toujours sous traitement, 13 dans le groupe atezolizumab (6,5 %) et 1 dans le groupe placebo (0,5%).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (Tableau 1). Il s'agissait en majorité d'hommes (64,8 %), d'âge médian 64 ans, d'origine caucasienne dans environ 80 % des cas, avec un score de performance ECOG de 1 pour 65 % d'entre eux et dont 97 % étaient fumeur ou ancien fumeur.

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes. Les patients étaient atteints d'un carcinome bronchique à petites cellules à un stade avancé, avec une ou des métastases cérébrales pour environ 9 % des patients. Au total, 27 patients (6,7 %) avaient été diagnostiqués au stade localisé. Le délai moyen depuis le diagnostic (au stade étendu) était de moins d'1 mois alors que celui-ci était de plus d'1 an pour les patients diagnostiqués au stade localisé (16 mois).

A noter que la positivité du récepteur PD-L1 n'était pas un critère d'inclusion. Le statut PD-L1 a été retrouvé de manière rétrospective dans 41,7 % des cas (n = 168 patients dont 75 patients du groupe atezolizumab). Parmi les 168 patients, aucun n'avait une forte expression du PD-L1 ( $\geq 50$  %) et environ 55 % des patients avaient une expression faible ( $\geq 1$  %).

Concernant les antécédents de traitements avant l'inclusion, la quasi-totalité des patients diagnostiqués au stade localisé avait reçu une chimiothérapie + radiothérapie, environ 15 % avaient eu une intervention chirurgicale et 13,2 % (53 patients) avaient été traités par radiothérapie dont 7,4 % (30 patients) au stade métastatique.

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (étude IMpower133)**

	Groupe Atezolizumab (N = 201)	Groupe Placebo (N = 202)	Total (N = 403)
<b>Âge</b>			
Moyenne - ans (ET)	63,8 (8,8)	63,6 (9,0)	63,7 (8,9)
Médiane - ans	64,0	64,0	64,0
> 65 ans – n (%)	90 (44,8)	96 (47,5)	186 (46,2)
> 75 ans	18 (9,0)	21 (10,4)	39 (9,7)
<b>Sexe – n (%)</b>			
Masculin	129 (64,2)	132 (65,3)	261 (64,8)
<b>Groupe phénotypique – n (%)</b>			
Caucasien	163 (81,1)	159 (78,7)	322 (79,9)
Asiatique	33 (16,4)	36 (17,8)	69 (17,1)
Africain/afro-américain	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,7)
Autres	4 (2,0)	5 (2,5)	9 (2,2)
<b>Score de performance ECOG – n (%)</b>			
0	73 (36,3)	67 (33,2)	140 (34,7)
1	128 (63,7)	135 (66,8)	263 (65,3)
<b>Statut tabagique – n (%)</b>			
Fumeur	74 (36,8)	75 (37,1)	149 (37,0)
Ancien fumeur	118 (58,7)	124 (61,4)	242 (60,0)
Jamais fumeur	9 (4,5)	3 (1,5)	12 (3,0)
<b>Statut PDL-1 – n (%)*</b>			
$\geq 50$ %	0	0	0
$\geq 25$ %	1 (1,3)	0	1 (0,6)
$\geq 5$ %	17 (22,7)	22 (23,7)	39 (23,2)
$\geq 1$ %	42 (56,0)	51 (54,8)	93 (55,4)
<b>Métastases cérébrales – n (%)</b>			
Oui	17 (8,5)	18 (8,9)	35 (8,7)
<b>Temps depuis le diagnostic</b>			
Stade localisé			
N (%)	13 (6,5)	14 (6,9)	27 (6,7)
Moyen – mois (ET)	16,33 (19,81)	15,74 (9,39)	16,02 (15,01)

Médian – mois	13,34	13,83	13,63
Stade étendu			
Moyen – mois (ET)	1,00 (1,34)	0,76 (0,46)	0,88 (1,00)
Médian – mois	0,72	0,66	0,69
<b>Principaux sites métastatiques – n (%)</b>			
Foie	77 (38,3)	72 (35,6)	149 (37,0)
Surrénales	37 (18,4)	35 (17,3)	72 (17,9)
Poumon	177 (88,1)	172 (85,1)	349 (86,6)
Ganglions lymphatiques	160 (79,6)	168 (83,2)	328 (81,4)
Os	39 (19,4)	42 (20,8)	81 (20,1)
Plèvre	52 (25,9)	53 (26,2)	105 (26,1)
<b>Traitements anticancéreux antérieurs – n (%)</b>			
Médicament (stade localisé)	8 (4,0)	13 (6,4)	21 (5,2)
1 <sup>ère</sup> ligne	8 (4,0)	12 (5,9)	20 (5,0)
2 <sup>ème</sup> ligne	0	1 (0,5)	1 (0,2)
Cisplatine/étoposide + radiation	6 (3,0)	7 (3,5)	13 (3,2)
Carboplatine/étoposide + radiation	2 (1,0)	6 (3,0)	8 (2,0)
Chirurgie	33 (16,4)	25 (12,4)	58 (14,4)
Radiothérapie	25 (12,4)	28 (13,9)	53 (13,2)
Stade localisé	10 (5,0)	11 (5,4)	21 (5,2)
Stade étendu	14 (7,0)	16 (7,9)	30 (7,4)

ET : écart-type ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; PDL-1 : Programmed death-ligand 1 ; \* : statut PD-L1 disponible pour 168 patients (75 dans le groupe atezolizumab, 93 dans le groupe placebo).

### ► Critères de jugement principaux : Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG)

Pour rappel, une analyse intermédiaire a été réalisée le 24 avril 2018 pour le co-critère de jugement principal SG (240 événements de SG nécessaires). A cette date, le second co-critère SSP a été analysé (analyse principale). Aucune analyse intermédiaire de la SSP n'a été réalisée. L'analyse finale de la SG a été réalisée le 24 janvier 2019 (306 événements de SG nécessaires).

Comme prévu dans le plan d'analyse statistiques, lors de la première analyse, la survie globale a été testée au seuil alpha bilatéral de 0,045. En cas de rejet de l'hypothèse nulle (différence statistiquement significative en termes de médiane de SG), la SSP a été testée au seuil alpha bilatéral de 0,05. Si la différence n'était pas significative, la PFS devait être testée au seuil de 0,005.

### ► Analyse intermédiaire de la SG

A la date de l'analyse intermédiaire de la SG (24 avril 2018) correspondant à un suivi médian de 13,9 mois, 238 décès ont été répertoriés, 104 dans le groupe atezolizumab (51,7 %) et 134 dans le groupe placebo (66,3 %). La médiane de survie globale était de 12,3 mois (IC<sub>95%</sub> [10,8 ; 15,9]) dans le groupe atezolizumab versus 10,3 mois (IC<sub>95%</sub> [9,3 ; 11,3]) dans le groupe placebo. La différence de 2 mois était statistiquement significative au risque alpha de 0,045 (HR = 0,701 ; IC<sub>95%</sub> [0,541 ; 0,909] ; p = 0,0069 ; seuil d'O'Brien'Fleming de significativité calculé selon la fonction de Lan DeMets = 0,0193 après observation de 238 événements de SG).

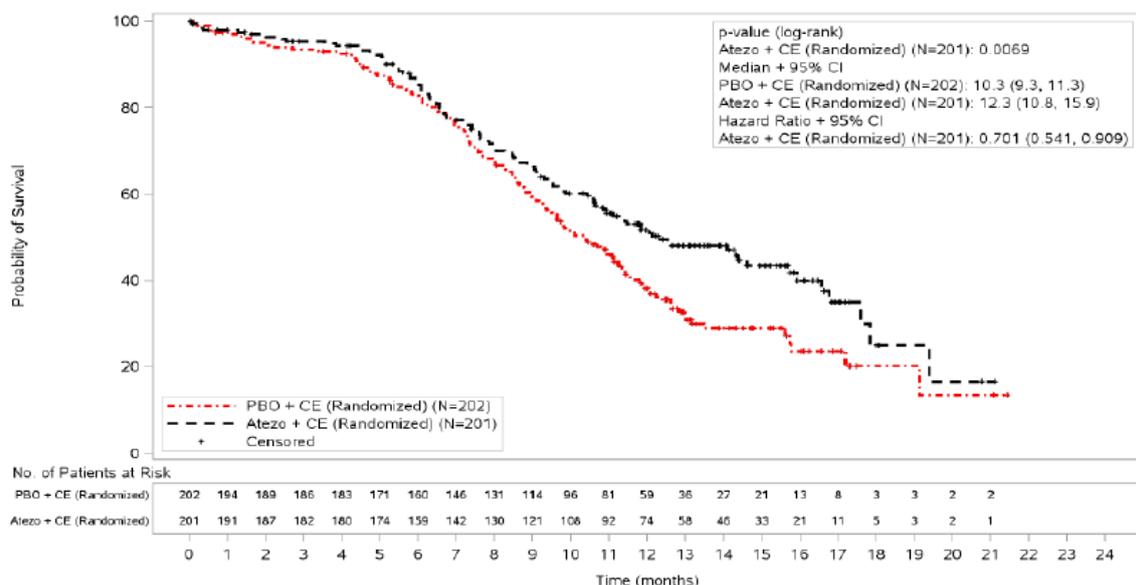


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SG (étude IMpower133 ; population ITT ; 24 avril 2018)

► **Analyse principale de la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1**

A la date de l'analyse (24 avril 2018), 360 événements de progression ou de décès ont été répertoriés, 171 (85,1 %) dans le groupe atezolizumab et 189 (93,6 %) dans le groupe placebo. La plupart de ces événements étaient des événements de progression (152 dans le groupe atezolizumab vs 169 dans le groupe placebo).

A cette date, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 a été de 5,2 mois (IC<sub>95%</sub> [4,4 ; 5,6]) dans le groupe atezolizumab et de 4,3 mois (IC<sub>95%</sub> [4,2 ; 4,5]) dans le groupe placebo. La différence de 0,9 mois était statistiquement significative (HR = 0,772 ; IC<sub>95%</sub> [0,624 ; 0,955] ;  $p = 0,017$ ) au risque d'erreur alpha de 0,05 fixé après réattribution du risque suite au rejet de l'hypothèse nulle concernant l'analyse intermédiaire de la SG.

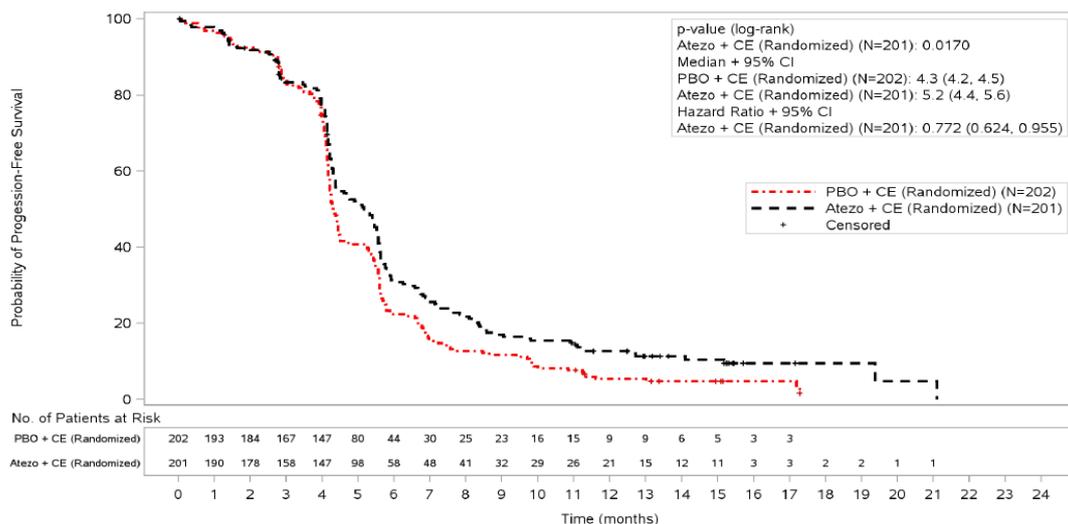


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (étude IMpower133 ; population ITT ; 24 avril 2018)

► **Analyse finale exploratoire de la survie globale (SG)**

La SG a été actualisée à titre descriptif, compte tenu de la démonstration statistiquement significative en termes de médiane de SG lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole. A cette date (24 janvier 2019), 302 décès ont été répertoriés (sur les 306 événements prévus), 142 dans le groupe atezolizumab (70,6 %) et 160 dans le groupe placebo (79,2 %). Les résultats actualisés confirment la supériorité du groupe atezolizumab en termes de survie globale avec une médiane de 12,3 mois [10,8 ; 15,8] versus 10,3 mois [9,3 ; 11,3] dans le groupe placebo (HR = 0,755 ; IC<sub>95%</sub> [0,601 ; 0,949]) et gain de survie à 18 mois de 13 % (34 % ; IC<sub>95%</sub> [27,1 ; 40,9] versus 21 % ; IC<sub>95%</sub> [15,2 ; 26,8]).

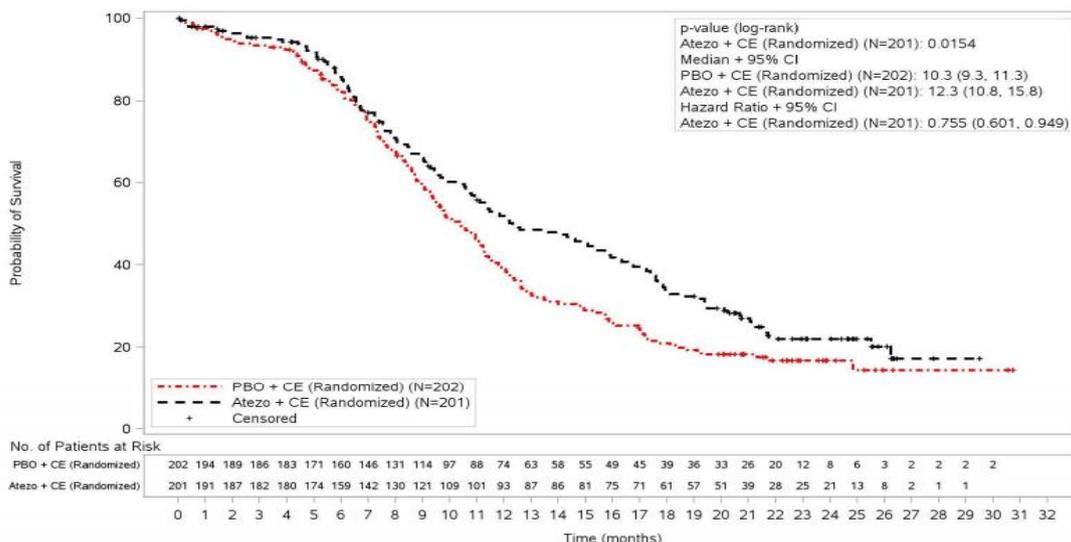


Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la SG (étude IMpower133 ; population ITT ; 24 janvier 2019)

### ➤ Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les critères de jugement principaux, en prenant en compte notamment l'impact des visites manquées pour l'évaluation tumorale sur la SSP ou encore l'impact des traitements reçus après progression sur la SSP et la SG. Ces analyses de sensibilité ont été cohérentes avec l'analyse principale.

### ➤ Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes, exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, ont été réalisées concernant les critères de jugement principaux en fonction de certaines caractéristiques à l'inclusion. Les résultats des analyses en sous-groupes sur la SG, sont présentés à titre informatif en annexe 2.

Concernant les facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation, les résultats des analyses en sous-groupes ont suggéré l'absence de différence entre les groupes en termes de survie chez les patients de sexe masculin, chez les patients ECOG 0 et chez ceux ayant des métastases cérébrales.

Ces analyses ont aussi suggéré l'absence de différence chez les patients avec des métastases hépatiques et chez les patients < 65 ans.

Enfin des analyses en sous-groupes non prévues au protocole (post-hoc) ont été réalisées concernant la charge mutationnelle tumorale (TMB) ou encore le statut PDL-1 (analyse demandée par l'EMA). Aucune corrélation entre le TMB et la survie n'a été observée. Concernant le statut PD-L1, les résultats ont suggéré la supériorité en termes de survie globale dans le sous-groupe de patients avec une expression négative PD-L1 < 1 % (n = 75 ; HR = 0,57 ; IC<sub>95%</sub> [0,34 ; 0,94]) et l'absence de différence entre les groupes chez ceux exprimant faiblement (≥ 1 %) le récepteur PD-L1 (n = 93 ; HR = 0,90 ; IC<sub>95%</sub> [0,56 ; 1,46]).

### ▮ Critères de jugement secondaires

En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, les critères secondaires d'efficacité ne peuvent être considéré autrement que de manière exploratoire. Les résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous à titre descriptif.

**Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires (étude IMpower133 ; population ITT ; 24/01/2019)**

Critères de jugement secondaires	Groupe Atezolizumab N = 201	Groupe placebo N = 202
<b>Réponse objective</b> évalué par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1		
<b>Patients répondeurs - n</b>	149	155
Réponse complète (RC)	5	3
Réponse partielle (RP)	144	152
Maladie stable (MS)	24	22
Progression de la maladie (PD)	15	11
Donnée manquante	13	14
<b>TRO - Taux de Réponse Objective - % [IC<sub>95%</sub>]</b>	74,1 % ; IC <sub>95%</sub> [67,5 ; 80,0]	76,7 % IC <sub>95%</sub> [70,3 ; 82,4]
Différence du TRO - % [IC <sub>95%</sub> ]	- 2,6 % [-11,50 ; 6,30]	
<b>Durée de la réponse (DR)</b> évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1		
<b>Patients répondeurs - n</b>	149	155
<b>DR médiane – mois [IC<sub>95%</sub>]</b>	4,1 [3,5 ; 4,2)	3,1 [2,9 ; 3,9]
HR stratifié	0,731 [0,571 ; 0,935]	
HR non stratifié	0,715 [0,562 ; 0,911]	
<b>Survie globale (SG)</b>		
<b>SG à 1 an - % [IC<sub>95%</sub>]</b>	51,7 % [44,3 ; 59,0]	38,2 % [31,2 ; 45,3]
Patients toujours à risque - n	93	74
Différence - % [IC <sub>95%</sub> ]	13,5 % [3,3 ; 23,6]	
<b>SG à 2 ans - % [IC<sub>95%</sub>]</b>	22,0 % [15,7 ; 28,3]	16,8 % [11,3 ; 22,2]
Patients toujours à risque - n	21	8
Différence - % [IC <sub>95%</sub> ]	5,2 % [NC ; NC]	
<b>Survie sans progression (SSP)</b> évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1		
<b>SSP à 6 mois - % [IC<sub>95%</sub>]</b>	30,9 % [24,3 ; 37,5]	22,4 % [16,6 ; 28,2]
Patients toujours à risque - n	58	44
Différence - % [IC <sub>95%</sub> ]	8,5 % [-0,3 ; 17,3]	

<b>SSP à 1 an - % [IC<sub>95%</sub>]</b>	12,6 % [7,9 ; 17,4]	5,4 % [2,1 ; 8,6]
Patients toujours à risque - n	21	9
<b>Différence - % [IC<sub>95%</sub>]</b>	7,3 % [1,5 ; 13,0]	
<b>Délai médian jusqu'à détérioration (DD) pour les symptômes liés au cancer, auto-évalué par les patients*</b>		
<b>Toux – mois [IC<sub>95%</sub>]</b>	20,3 [NE ; NE]	NE [16,6 ; NE]
HR [IC <sub>95%</sub> ]	1,221 [0,795 ; 1,874]	
<b>Douleur thoracique – mois [IC<sub>95%</sub>]</b>	NE [NE ; NE]	NE [10,9 ; NE]
HR [IC <sub>95%</sub> ]	1,058 [0,722 ; 1,553]	
<b>Douleurs des bras – mois [IC<sub>95%</sub>]</b>	NE [9,2 ; NE]	NE [8,8 ; NE]
HR [IC <sub>95%</sub> ]	1,077 [0,747 ; 1,552]	
<b>Dyspnée – mois [IC<sub>95%</sub>]</b>	NE [5,5 ; NE]	5,6 [3,6 ; 8,8]
HR [IC <sub>95%</sub> ]	0,748 [0,549 ; 1,019]	

HR = Hazard ratio ; NE = non évaluable ; NC = non communiqué ; IC<sub>95%</sub> = intervalle de confiance à 95 % ; \*résultats présentés à la date d'analyse du 24 avril 2018, non disponibles à la date d'analyse finale (24 janvier 2019)

### ► Traitements concomitants

A la date de l'analyse intermédiaire (24 avril 2018), aucun des patients de l'étude n'avait reçu de traitement immunosuppresseur (autre que corticoïdes) ni eu d'intervention chirurgicale. Au total, 32 patients (7,9 %) avaient reçu une radiothérapie (15 dans le groupe atezolizumab vs 12 dans le groupe placebo). Les zones irradiées le plus souvent étaient les os (12 patients, le cerveau (9 patients, hors ICP) et le poumon (7 patients).

A noter également que 10,9 % des patients de chaque groupe ont reçu une irradiation cérébrale prophylactique (ICP) pendant la phase d'entretien. La principale raison de la non-réalisation de ICP était que celle-ci n'était pas considérée comme un standard de traitement (52,2 % dans le groupe atezolizumab vs 46,5 % dans le groupe placebo).

### ► Traitements reçus après progression

Au total, à la date de l'analyse finale (24 janvier 2019), 57,8 % des patients (n = 235) avaient reçu au moins un traitement ultérieur après progression (soit en 2<sup>ème</sup> ligne et plus), 110 patients (54,7 %) dans le groupe atezolizumab vs 125 (61,9 %) dans le groupe placebo.

Parmi ceux-ci, 86 patients (21,3 %) ont reçu un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne (14,4 % vs 18,8 %) et 32 (7,9 %) ont reçu un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et seuls 4,5 % de patients (1,5 % vs 7,4 %).

Parmi les traitements ultérieurs les plus prescrits, on note une chimiothérapie sans anthracycline pour 185/235 patients (78,7 %), une chimiothérapie avec anthracycline pour 89 patients (37,9 %). A noter que 24 patients ont reçu une immunothérapie, 7 dans le groupe atezolizumab (6,4 %) et 17 (13,6 %) dans le groupe placebo. Le détail des traitements reçus par ligne de traitement n'est pas connu.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude IMpower133 à l'aide des questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC13 et du questionnaire générique EQ5D-5L.

Bien que s'agissant d'une étude en double aveugle, les résultats sur ces critères sont issus d'analyses exploratoires réalisées sans aucun contrôle de l'inflation du risque alpha. De ce fait aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude clinique IMpower133

#### ► Population de tolérance

Pour rappel, la population de tolérance (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu) était constituée de 394 patients (198 patients dans le groupe atezolizumab et 196 patients dans le groupe placebo)

La médiane d'exposition au traitement (atezolizumab/placebo) a été de 4,7 mois dans le groupe atezolizumab et de 4,1 mois dans le groupe placebo. La moyenne des doses reçues était de 8,5 dans le groupe atezolizumab et de 7,7 dans le groupe placebo. Une proportion plus importante de patients a reçu le traitement de 6 mois à 1 an (20,7 % vs 15,3 %) et pendant plus de 1 an (11,6% vs 6,1 %). Il ne semble pas y avoir eu de différence entre les groupes concernant l'exposition aux chimiothérapie (carboplatine et étoposide), la durée et la dose reçue.

#### ► Événements indésirables (EI)

Au moins 1 EI a été rapporté chez 100 % des patients du groupe atezolizumab et chez 96,4 % des patients du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3. Événements indésirables les plus fréquents (étude IMpower133, population de tolérance)**

Événement indésirable	Groupe Atezolizumab (n = 198) n (%)	Groupe placebo (n =196) n (%)
Anémie	86 (43,4)	69 (35,2)
Neutropénie	74 (37,4)	69 (35,2)
Alopécie	73 (36,9)	68 (34,7)
Nausées	75 (37,9)	64 (32,7)
Constipation	51 (25,8)	58 (29,6)
Fatigue	54 (27,3)	49 (25,0)
Diminution de l'appétit	54 (27,3)	36 (18,4)
Diminution des neutrophiles	37 (18,7)	46 (23,5)

Les EI les plus fréquents sont donc des EI hématologiques (anémie, neutropénie), des EI digestifs (constipation, diminution de l'appétit), une alopécie et une altération de l'état général (nausées, fatigues).

Parmi ceux-ci, les EI qui semblent être rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe placebo (différence  $\geq 5$  %) sont les anémies (43,4 % vs 35,2 %), les nausées (37,9 % vs 32,7 %) et la diminution de l'appétit (27,3 % vs 18,4 %). La perte poids (10,1 % vs 5,1 %) et les hypothyroïdies (10,1 % vs 0,5 %) ont également été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par atezolizumab.

Seule l'hypokaliémie a été rapportée de manière plus fréquente dans le groupe placebo (9,2 %) que dans le groupe atezolizumab (4,0 % vs 9,2 % des patients).

Le pourcentage de patients ayant eu un EI de grades  $\geq 3$  a été comparable entre les groupes (67,2 % dans le groupe atezolizumab vs 63,8 % dans le groupe placebo). Les plus fréquents ont été des neutropénies (40,1 % des patients de l'étude), des anémies (14,5 %) et des thrombocytopénies (9,4 %).

#### ► Événements indésirables graves (EIG)

Au moins 1 EIG a été rapporté chez 142 patients (36 %). Le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été comparable entre les groupes, 74 patients du groupe atezolizumab (37,4%) versus 68 patients du groupe placebo (34,7 %).

Les événements indésirables graves les plus fréquents (> 2 % des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4. EIG les plus fréquents (étude IMpower133, population de tolérance)**

Événement indésirable grave	Groupe atezolizumab (n =198) n (%)	Groupe placebo (n =196) n (%)
Neutropénie	7 (3,5)	8 (4,1)
Neutropénie fébrile	5 (2,5)	9 (4,6)
Thrombopénie	5 (2,5)	4 (2,0)
Pancytopénie	0	4 (2,0)
Pneumonie	9 (4,5)	7 (3,6)
Hyponatrémie	1 (0,5)	4 (2,0)

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été des EI hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie). Au total, 27 patients du groupe placebo (13,8 %) ont eu au moins un EIG d'origine hématologique contre 17 patients du groupe atezolizumab (8,6 %).

#### ▸ Arrêts et modifications de traitements

##### ➤ EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement

Le nombre de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à un arrêt définitif de l'un des traitements (atezolizumab, placebo ou chimiothérapies) a été de 22 dans le groupe atezolizumab (11,1 %) versus 6 dans le groupe placebo (3,1 %). Parmi ceux-ci, l'arrêt a concerné l'atezolizumab ou le placebo pour la quasi-totalité des patients. Seul 1 patient dans chaque groupe a eu un EI ayant entraîné uniquement l'arrêt de la chimiothérapie (carboplatine ou étoposide). Dans le groupe atezolizumab, 4 patients (2,0 %) ont eu un EI qui a entraîné l'arrêt de l'ensemble des traitements contre 1 patient dans le groupe placebo (0,5 %).

L'EI le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement a été la réaction à la perfusion qui a été rapportée chez 5 patients du groupe atezolizumab.

##### ➤ EI ayant entraîné l'arrêt temporaire du traitement ou une modification de dose

Le nombre de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à un arrêt temporaire ou une modification de dose de l'un des traitements a été de 138 dans le groupe atezolizumab (69,7 %) versus 119 dans le groupe placebo (60,7 %).

L'EI ayant conduit à une modification de dose ou à une interruption de traitement le plus fréquemment rapporté était une neutropénie (26,8 % dans le groupe atezolizumab vs 23,5 % dans le groupe placebo) et la diminution du taux de neutrophiles (12,6 % dans le groupe atezolizumab vs 16,8 % dans le groupe placebo).

Ces arrêts ou modifications de dose ont concerné de manière aussi fréquente l'atezolizumab/placebo que les chimiothérapies carboplatine ou étoposide. A noter que l'atezolizumab a été arrêté ou la dose a été modifiée pour 117 patients (59,1 %) et le placebo pour 102 patients (52,0 %).

#### ▸ Décès

Au total, 233 décès ont été rapportés à la date d'analyse (24 avril 2018), dont 103 dans le groupe atezolizumab et 130 dans le groupe placebo. La raison principale du décès était la progression de la maladie. Cela a concerné 90 patients dans le groupe atezolizumab (45,5 %) versus 115 patients dans le groupe placebo (58,7 %).

Le pourcentage de patients décédés suite à un effet indésirable (EI de grade 5) était de 2,0 % dans le groupe atezolizumab (n = 4) et de 5,6 % dans le groupe placebo (n = 11).

#### ▸ Événements d'intérêt particulier

Au total, 127 patients (32,2 %) ont eu au moins un EI d'intérêt particulier, 79 dans le groupe atezolizumab (39,9 %) et 48 (24,5 %) dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement d'EI d'origine immunologique (32,3 % vs 18,4 %).

Pour 13 patients, cet EI a été considéré comme grave dans le groupe atezolizumab (6,6 %) contre 7 patients dans le groupe placebo (3,6 %).

**Tableau 5. EI d'intérêt particulier (étude IMpower133, population de tolérance)**

Événement d'intérêt particulier	Groupe atezolizumab (N=198) n (%)	Groupe placebo (N=196) n (%)	Total N=394
Rash d'origine immunologique	37 (18,7)	20 (10,2)	57 (14,5)
Hypothyroïdie d'origine immunologique	25 (12,6)	1 (0,5)	26 (6,6)
Hépatite d'origine immunologique	14 (7,1)	9 (4,6)	23 (5,8)
Réactions liées à la perfusion	11 (5,6)	10 (5,1)	21 (5,3)
Hyperthyroïdie d'origine immunologique	11 (5,6)	5 (2,6)	16 (4,1)
Pneumopathie d'origine immunologique	4 (2,0)	5 (2,6)	9 (2,3)
Colite d'origine immunologique	3 (1,5)	0	3 (0,8)
Pancréatite d'origine immunologique	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,8)
Insuffisance surrénalienne d'origine immunologique	0	2 (1,0)	2 (0,5)
Néphrite d'origine immunologique	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Rhabdomyolyse	2 (1,0)	0	2 (0,5)
Réaction cutanée sévère d'origine immunologique	2 (1,0)	0	2 (0,5)
Syndrome de Guillain-Barre d'origine immunologique	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Diabète d'origine immunologique	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Vascularite d'origine immunologique	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Hypophysite d'origine immunologique	1 (0,5)	0	1 (0,3)

Pour 30 patients cet EI a entraîné un arrêt définitif, temporaire ou une modification de dose dans le groupe atezolizumab (15,1 %) contre 13 patients du groupe placebo (6,6 %).

#### ► Anticorps anti-atezolizumab

Au total, un échantillon était disponible à l'inclusion 196 patients du groupe atezolizumab. Parmi ceux-ci, 192 (98 %) n'avaient pas d'anticorps anti-atezolizumab à l'inclusion. Parmi les 188 patients ayant un échantillon disponible après l'instauration du traitement, 35 (18,6 %) ont développé des anticorps anti-atezolizumab après l'instauration du traitement.

L'efficacité et la tolérance du traitement n'ont pas semblé être modifiés par la présence ou non d'anticorps anti-atezolizumab bien qu'aucune conclusion ne puisse être tirée de ces résultats compte tenu de caractère exploratoire de cette analyse et du faible nombre ayant développé des anticorps au cours de l'étude (n =35).

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

TECENTRIQ (atezolizumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date du 27 juin 2019 (version 9.1) :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite d'origine immunologique</li> <li>- Pneumopathie d'origine immunologique</li> <li>- Colite d'origine immunologique</li> <li>- Pancréatite d'origine immunologique</li> <li>- Endocrinopathies d'origine immunologique (diabète, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite)</li> <li>- Neuropathies d'origine immunologique (syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique/myasthénie)</li> <li>- Méningo-encéphalite d'origine immunologique</li> <li>- Myocardite d'origine immunologique</li> <li>- Néphrite d'origine immunologique</li> <li>- Myosite d'origine immunologique</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité embryo-fœtale</li> <li>- Anticorps anti-thérapeutiques</li> </ul>

<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation concomitante d'autres médicaments immuno-modulateurs</li> <li>- Utilisation à long terme</li> <li>- Utilisation concomitante ou séquentielle avec le vaccin BCG intravésical pour le traitement du carcinome urothélial</li> </ul>
--------------------------------	---

A noter que le PGR prévoit également des mesures additionnelles de minimisation des risques immunologiques (brochure d'information destinée aux professionnels de santé et carte d'alerte patient).

### 7.3.3 Données issues des PBRER

Les données de tolérance de l'atezolizumab proviennent également des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance de TECENTRIQ (PBRER couvrant la période du 18 mai 2018 au 17 mai 2019).

Au cours de cette période :

- Les risques de myosite d'origine immunologique et de néphrite d'origine immunologique ont été intégrés au PGR en tant que risques importants identifiés. Une lettre aux professionnels de santé a été adressée aux prescripteurs concernant le risque de myosite et un rapport de sécurité a été préparé concernant le risque de néphrite. Les brochures investigateurs, l'information produit, les formulaires de consentement et les protocoles d'essais cliniques ont également été modifiés pour refléter ces risques.
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été modifié pour :
  - o Ajouter le risque de myosite d'origine immunologique dans les rubriques précautions d'emploi et effets indésirables.
  - o Ajouter le risque de néphrite d'origine immunologique dans les rubriques précautions d'emploi et effets indésirables.
  - o Ajouter de nouveaux effets indésirables concernant l'utilisation de l'atezolizumab en monothérapie (douleur oropharyngée, rhinopharyngite et hyperglycémie)
  - o Ajouter de nouveaux effets indésirables concernant l'utilisation de l'atezolizumab en association (dysphonie, céphalées, protéinurie, dysgueusie, vertiges, infection pulmonaire, syncope, diminution du taux de lymphocytes)
- Sur demande du PRAC, le titulaire de l'AMM a effectué une revue des cas de réaction anaphylactique sous TECENTRIQ et a proposé l'inclusion de ce risque dans les rubriques 4.4 Mise en gardes et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du CDS. A la date de clôture de ce PBRER cette modification était toujours en cours d'évaluation.
- 32 signaux de tolérance ont été rapportés dont 2 sont toujours en cours (activation du système immunitaire et décès). Les 13 autres signaux ont été clôturés dont les signaux de myosite et de néphrite d'origine immunologique.

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### « 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 3178 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue (35,9 %), diminution de l'appétit (25,5 %), nausées (23,5 %), toux (20,8 %), dyspnée (20,5 %), fièvre (20,1 %), diarrhée (19,7 %), éruption cutanée (19,5 %), dorsalgie (15,3 %), vomissements (15,0 %), asthénie (14,5 %), arthralgie (13,9 %), douleurs musculo-squelettiques (13,0 %), prurit (12,6 %) et infection des voies urinaires (11,6 %).

La sécurité d'atezolizumab administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 2759 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥

20 %) étaient les suivants : nausées (37,4 %), fatigue (36,4 %), neutropénie (33,7 %), anémie (33,2 %), diarrhées (29,5 %), éruption cutanée (28,5 %), constipation (27,0 %), neuropathie périphérique (26,8 %), diminution de l'appétit (24,6 %), thrombopénie (21,2 %) et toux (20,1 %).  
[...]

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

[...]

#### *Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique*

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 2,7 % (87/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 87 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 3,4 mois (intervalle de 3 jours à 24,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,4 mois (intervalle de 0 jour à 21,2+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 12 patients (0,4 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,6 % (51/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

#### *Hépatite d'origine immunologique*

Une hépatite est survenue chez 2,0 % (62/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 62 patients, deux ont présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 1,5 mois (intervalle de 6 jours à 18,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 2,1 mois (intervalle de 0 jour à 22,0+ mois ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 6 patients (< 0,2 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (18/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

#### *Colite d'origine immunologique*

Une colite est survenue chez 1,1 % (34/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,7 mois (intervalle de 15 jours à 17,2 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,2 mois (intervalle de 3 jours à 17,8+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 8 patients (0,3 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (19/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

#### *Endocrinopathies d'origine immunologique*

##### *Troubles de la thyroïde*

Une hypothyroïdie est survenue chez 5,2 % (164/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,9 mois (intervalle de 0 jour à 31,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 0,9 % (30/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,1 mois (intervalle de 21 jours à 15,7 mois).

##### *Insuffisance surrénalienne*

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,4 % (12/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 3 jours à 19 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 16,8 mois (intervalle de 0 jour à 16,8 mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,3 % (9/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

##### *Hypophysite*

Une hypophysite est survenue chez < 0,1 % (2/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 7,2 mois (intervalle de 24 jours à 13,7 mois). Chez un patient, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes et le traitement par l'atezolizumab a été arrêté. Une hypophysite est survenue chez 0,8 % (3/393) des patients ayant reçu l'atezolizumab avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 7,7 mois (intervalle de 5,0 à 8,8 mois). Chez deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes. Une hypophysite est survenue chez 0,4 % (2/473) des patients

ayant reçu l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 5,2 mois (intervalle de 5,1 à 5,3 mois). Chez les deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes.

#### Diabète

Un diabète est survenu chez 0,3 % (11/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 3,6 mois (intervalle de 3 jours à 9,9 mois). Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez < 0,1 % (3/3178) des patients.

#### Méningo-encéphalite d'origine immunologique

Une méningo-encéphalite est survenue chez 0,4 % (13/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 15 jours (intervalle de 0 jour à 12,5 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 26 jours (intervalle de 6 jours à 14,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Une méningo-encéphalite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,2 % (6/3178) des patients recevant l'atezolizumab et quatre patients ont arrêté l'atezolizumab.

#### Neuropathies d'origine immunologique

Un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,2% (5/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 7 mois (intervalle de 18 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 8,0 mois (intervalle de 18 jours à 8,3+ mois ; + signale une valeur censurée). Le syndrome de Guillain-Barré a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Un syndrome de Guillain-Barré nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenu chez < 0,1 % (2/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

#### Syndrome myasthénique

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (1/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 1,2 mois.

#### Pancréatite d'origine immunologique

Une pancréatite, incluant une augmentation de l'amylase et de la lipase, est survenue chez 0,6% (18/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,0 mois (intervalle de 9 jours à 16,9 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 24 jours (intervalle de 3 jours à 12,0+ mois ; + signale une valeur censurée). La pancréatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Une pancréatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,1 % (4/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

#### Myocardite d'origine immunologique

Une myocardite est survenue chez < 0,1 % (2/8000) des patients parmi tous les essais cliniques d'atezolizumab dans différents types de tumeurs et avec différentes associations thérapeutiques. Le délai de survenue était de 18 jours et de 33 jours. Les deux patients ont reçu des corticoïdes et ont arrêté l'atezolizumab.

#### Néphrite d'origine immunologique

Une néphrite est survenue chez < 0,1 % (3/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab. Le délai médian de survenue était de 13,1 mois (intervalle de 9,0 à 17,5 mois). La durée médiane était de 2,8 mois (intervalle de 15 jours à 9,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Une néphrite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 2 patients (< 0,1 %). Un patient a reçu des corticoïdes et a arrêté l'atezolizumab.

#### Myosite d'origine immunologique

Une myosite est survenue chez 0,4 % (12/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,4 mois (intervalle de 0,7 à 11,0 mois). La durée médiane était de 3,5 mois (intervalle de 0,1 à 22,6+ mois ; + signale une valeur censurée). La

myosite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Sept (0,2 %) patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes. »

## 07.4 Données d'ATU

Une ATU de cohorte d'extension d'indication<sup>11</sup> a été octroyée le 5 avril 2019 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg dans cette indication, uniquement chez les patients ECOG 0-1. Cette ATU est effective depuis le 6 mai 2019 et a inclus 1 231 patients au 26 février 2020.

Les patients traités dans le cadre de cette ATU étaient principalement des hommes (65,3 %), d'âge médian 66 ans (min – max : 25 – 89). Aucune donnée d'efficacité ou de tolérance n'a été fournie par le laboratoire à la date de la présente évaluation.

Par ailleurs, une étude rétrospective permettant de fournir des informations sur l'efficacité et la tolérance de TECENTRIQ en pratique courante dans le cadre de cette ATU de cohorte est en cours (cf. rubrique 7.6.1 de l'avis).

## 07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion, dans son extension d'indication en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu, repose sur les résultats d'une étude de phase I/III (étude IMpower133). Cette étude de supériorité, randomisée, menée en double aveugle a comparé l'atezolizumab associé à une chimiothérapie à base de carboplatine + étoposide par rapport à la chimiothérapie seule.

Au total, 403 patients ont été randomisés dans cette étude selon un ratio 1:1 (201 dans le groupe atezolizumab et 202 dans le groupe placebo), correspondant à la population ITT. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait en majorité d'hommes (64,8 %), d'âge médian 64 ans, en bon état général avec un score de performance ECOG de 1 pour 65 %, dont 97 % étaient fumeur ou ancien fumeur. Les patients étaient atteints d'un carcinome bronchique à petites cellules à un stade avancé avec une ou des métastases cérébrales pour environ 9 % des patients. Environ 15 % des patients avaient eu une chirurgie préalable et 13,2 % avaient été traités par radiothérapie préalable dont 7,4 % au stade métastatique. La positivité du récepteur PD-L1 n'était pas un critère d'inclusion et a été retrouvée de manière rétrospective chez 168 patients (41,7 %). Parmi eux, aucun n'avait une forte expression du PD-L1 ( $\geq 50$  %) et 55 % avaient une expression faible  $\geq 1$  %.

Les traitements des deux groupes étaient administrés en perfusion intraveineuse pendant 4 cycles de 21 jours. Conformément à la posologie validée par l'AMM, l'atezolizumab (ou le placebo) a été administré à la dose de 1200 mg le premier jour de chaque cycle en association à carboplatine + étoposide puis seul en traitement d'entretien jusqu'à progression radiologique ou perte du bénéfice clinique.

### ► Efficacité

Les critères de jugement principaux ont été la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 et la survie globale (SG). La date de l'analyse principale (28 avril 2018) correspondait à l'analyse finale de la SSP et à l'analyse intermédiaire de la SG. A cette date, après un suivi médian de 13,9 mois, la différence en termes de médiane de SG était statistiquement significative au risque alpha global de 0,045 en faveur du groupe atezolizumab (12,3 mois vs 10,3 mois ;  $\Delta = 2$  mois ; HR = 0,701 ; IC<sub>95%</sub> [0,541 ; 0,909] ; p = 0,0069 ; seuil de significativité

<sup>11</sup> Les ATU de cohorte pour un médicament qui dispose déjà d'une AMM dans une indication différente (ATU d'extension d'indication), ont été autorisées à partir de mars 2019 par l'intermédiaire de l'article 65 de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2019.

pré-spécifié = 0,0193). La différence en termes de médiane de SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 a également été statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 0,05 (5,2 mois dans le groupe atezolizumab versus 4,3 mois dans le groupe placebo ;  $\Delta = 0,9$  mois ; HR = 0,772 ; IC<sub>95%</sub> [0,624 ; 0,955] ; p = 0,017).

A noter qu'aucune corrélation n'a été observée entre la positivité des récepteurs PDL1 tumoraux (présents à faible niveau), et l'efficacité du traitement. Les résultats suggèrent en effet une meilleure survie pour les patients PDL1 négatifs que pour les patients PDL1 positifs, ce qui semble contre-intuitif compte tenu du mécanisme supposé d'action de la molécule.

Concernant les critères secondaires d'efficacité, les résultats ont suggéré l'absence de différence en termes de taux de réponse objective (réponse complète et réponse partielle), de durée de réponse et de délai jusqu'à détérioration. En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les critères secondaires d'efficacité ne peuvent être considérés que de manière exploratoire.

A noter enfin que 54,7 % des patients du groupe atezolizumab et 61,9 % des patients du groupe placebo ont reçu au moins un traitement ultérieur après progression (soit en 2<sup>ème</sup> ligne et plus). Il s'agissait principalement de chimiothérapie (avec ou sans anthracycline) bien que 7 patients du groupe atezolizumab (3,5%) et 17 (8,4 %) du groupe placebo ont reçu une immunothérapie.

## ► Tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude IMpower133 sont similaires au profil de tolérance de l'atezolizumab observé dans ses autres indications et au profil de tolérance des chimiothérapies utilisées en association.

Les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI), un EI sévère (grades  $\geq 3$ ) ou un EIG ont été comparables entre les groupes. Parmi les événements les plus fréquents on note des EI hématologiques (anémie, neutropénie), des EI digestifs (constipation, diminution de l'appétit), des alopecies et une altération de l'état général (nausées, fatigues). Les EIG les plus fréquents sont les EI hématologiques (anémie, neutropénie).

Une proportion plus importante de patients du groupe atezolizumab par rapport au groupe placebo a eu un EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement (11,1 % vs 3,1 %) ainsi qu'une interruption temporaire ou une modification de dose (69,7 % vs 60,7 %). On note principalement des réactions à l'injection et des neutropénies.

Au total, 127 patients (32,2 %) ont eu un EI d'intérêt particulier, 79 dans le groupe atezolizumab (39,9 %) et 48 (24,5 %) dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement d'EI immunologique (33,3 % vs 19,4 %). Les plus fréquents ont été des rashes d'origine immunologique (14,5 %), des hypothyroïdies d'origine immunologique (6,6%), des hépatites d'origine immunologique (5,8 %), des réactions liées à la perfusion (5,3 %) et des hyperthyroïdies d'origine immunologique (4,1 %).

Enfin, 18,6 % des patients du groupe atezolizumab ont développé des anticorps anti-atezolizumab durant le traitement sans impact clinique démontré.

## ► Discussion

Au total, compte tenu :

- des données cliniques disponibles issues d'une étude randomisée, comparative, menée en double aveugle, démontrant la supériorité de l'association atezolizumab + carboplatine/étoposide (suivie de l'atezolizumab seul en entretien) par rapport au protocole de chimiothérapie carboplatine/étoposide, en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez 403 patients atteints de CBPC étendu en 1<sup>ère</sup> ligne, avec une quantité d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie (0,9 mois de gain en SSP [HR = 772] et 2 mois de gain en SG [HR = 701]).
- de certaines limites méthodologiques limitant la robustesse des résultats :
  - une proportion plus faible de patients avec des métastases cérébrales (9 %) par rapport à la pratique clinique, alors même qu'une corticothérapie de prescription fréquente chez ces patients peut avoir un impact négatif sur l'efficacité de l'immunothérapie,
  - l'absence de données chez les patients avec un score ECOG > 1,
  - les incertitudes associées au schéma de l'étude IMpower133 ne permettant pas de distinguer la part attribuable au traitement d'induction par atezolizumab en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par

- atezolizumab seul, et donc l'intérêt propre de l'ajout de atezolizumab à la chimiothérapie en induction et de son utilisation en entretien,
- l'impossibilité d'identifier les patients « bons répondeurs » qui semblent bénéficier du traitement à long terme,
- de l'absence de données comparatives par rapport au protocole cisplatine/étoposide, qui n'était pas autorisé dans l'étude, alors qu'il s'agit d'un standard de traitement pouvant être privilégié chez certains patients compte tenu de son profil de toxicité différent,
- de l'absence de données d'efficacité chez les patients pouvant bénéficier d'une radiothérapie thoracique compte tenu du fait que cela n'était pas autorisé dans l'étude et alors que cela est réalisé en pratique clinique en cas de réponse à la chimiothérapie,
- de l'absence de démonstration de la supériorité sur les critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, notamment en termes de réponse au traitement.
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie,
- du profil de toxicité de l'association atezolizumab + carboplatine/étoposide marqué principalement par des EI hématologiques (anémie, neutropénie) et des EI d'origine immunologique plus fréquents que dans le groupe placebo (33,3 % vs 19,4 %), ainsi que par une proportion plus importante d'EI ayant entraîné une interruption du traitement ou une modification de dose (11,1 % vs 3,1 %),
- de l'absence de données en conditions réelles d'utilisation alors que plus de 1200 patients ont reçu l'atezolizumab de mai 2019 à février 2020 en France dans cette indication dans le cadre de l'ATU de cohorte,

il est attendu un impact supplémentaire modeste de TECENTRIQ sur la morbi-mortalité. En conséquence, TECENTRIQ (atezolizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Etude en cours dans l'indication

Une étude rétrospective portant sur les données d'efficacité et de tolérance des patients atteints de CBPC étendu ayant bénéficié de TECENTRIQ (atezolizumab) en 1<sup>ère</sup> ligne en France dans le cadre de l'ATU de cohorte d'extension d'indication est actuellement en cours. Les résultats sont attendus pour août 2021.

### 7.6.2 Etudes en cours dans d'autres indications (CBNPC)

Nom de l'étude	Type d'étude	Disponibilité des données
<b>CBNPC métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne</b>		
<b>IMpower131</b> (GO29437)	Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel vs carboplatine + nab-paclitaxel seuls chez des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IV épidermoïde, naïfs de traitement	Q2 2020
<b>IMpower132</b> (GO29438)	Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant atezolizumab + pemetrexed + carboplatine/cisplatine vs pemetrexed + carboplatine/cisplatine seuls chez des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IV non épidermoïde, naïfs de traitement	Q3 2020
<b>IMpower 110</b> (GO29431)	Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant atezolizumab vs pemetrexed + carboplatine/cisplatine (non épidermoïde) ou vs gemcitabine + carboplatine/cisplatine (épidermoïde) chez des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IV épidermoïde ou non épidermoïde, naïfs de traitement.	Q3 2020
<b>CBNPC au stade adjuvant</b>		
<b>IMpower 010</b> (GO29527)	Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant atezolizumab vs soins de support chez des patients adultes atteints	2026

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le pronostic et la prise en charge dépend principalement du stade de la maladie (cf. classification TNM du cancer du poumon en Annexe 1). Le statut de performance ECOG 0 ou 1 et le sexe féminin sont des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques favorables<sup>7</sup>.

Environ 1/3 des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (stade I à III de la classification TNM du cancer du poumon). Le traitement des CBPC de stade I à III repose sur l'association chimiothérapie / radiothérapie thoracique avec parfois une irradiation cérébrale prophylactique (ICP). Ces patients ont une espérance de vie d'environ 20 % à 5 ans<sup>7</sup>.

Concernant les CBPC de stades étendus, c'est-à-dire métastatiques (stade IV TNM), l'espérance de vie est de l'ordre de 3 à 6 mois sans traitement. Avec un traitement, la médiane de vie actuelle est autour de 10 à 12 mois<sup>7</sup>.

Selon les recommandations<sup>7,8,9</sup>, le traitement des CBPC de stade étendu est palliatif et repose sur une association de chimiothérapie dont plusieurs protocoles ont montré une efficacité similaire (60 à 70 % de taux de réponse).

Le traitement de première intention cité par l'ensemble des recommandations est le protocole cisplatine (80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1) + étoposide (80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3) pendant 4 à 6 cycles (J1 = J21). Pour les patients âgés, fragiles (ECOG ≥ 2) ou avec une contre-indication à l'utilisation du cisplatine il est recommandé d'utiliser du carboplatine (AUC 5, formule de Calvert). D'autres protocoles peuvent également être utilisés comme le PDCE (cisplatine, étoposide, cyclophosphamide, épirubicine) ou, en cas de contre-indication à l'étoposide, les associations cisplatine ou carboplatine + irinotécan, gemcitabine + carboplatine (patient de mauvais pronostic), cisplatine + topotécan etc.

Dans tous les cas, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement au-delà de 6 cycles. Une irradiation cérébrale prophylactique est conseillée pour les patients en bon état général (ECOG 0 à 2) qui ont répondu à une première ligne de traitement et dont l'imagerie cérébrale est négative.

Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est fonction de l'état du patient, de ses comorbidités et de la sensibilité au traitement de première ligne. En cas de patients sensibles (rechute plus de 3 mois après la réponse) l'association cisplatine/carboplatine + étoposide peut être utilisée à nouveau. Chez les patients résistants, les options thérapeutiques sont le topotécan ou le protocole CAV (cyclophosphamide, adriamycine et vincristine).

### **Place de TECENTRIQ (atezolizumab) dans la stratégie thérapeutique :**

**TECENTRIQ (atezolizumab), utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine + étoposide puis seul en traitement d'entretien, est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu.**

**La Commission souligne néanmoins :**

- qu'une sous population de patients « bons répondeurs » semble bénéficier du traitement à long terme sans qu'il ne soit possible de les identifier,
- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG > 1,
- et que les données sont limitées chez les patients présentant des métastases cérébrales.

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

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique à petites cellules (CBNPC) étendu est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Considérant la taille d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie et le profil de toxicité de l'adjonction de l'atezolizumab à la chimiothérapie, la Commission considère que le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en première ligne, notamment des protocoles de chimiothérapie associant l'étoposide à un sel de platine.
- ▶ TECENTRIQ (atezolizumab), utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine + étoposide puis seul en traitement d'entretien, est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du CBPC, en particulier aux stades étendus avec une espérance de vie de 3 à 6 mois sans traitement et une médiane de survie de 10 à 12 mois pour les patients traités,
- de l'incidence de la maladie,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par les chimiothérapies existantes,
- de la démonstration d'un impact supplémentaire jugé modeste en termes de morbi-mortalité de l'adjonction de l'atezolizumab à la chimiothérapie carboplatine + étoposide suivi par une monothérapie d'entretien par atezolizumab, par rapport à la chimiothérapie seule,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,

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 est important dans l'indication de l'AMM.

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

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'atezolizumab associé à la chimiothérapie carboplatine + étoposide par rapport à la chimiothérapie seule, dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de survie sans progression et de survie globale (critères de jugement principaux),
- la quantité d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie (gains de 0,9 mois en SSP ; HR = 0,77 ; IC<sub>95%</sub> [0,62 ; 0,96] et de 2 mois en SG ; HR = 0,70 ; IC<sub>95%</sub> [0,54 ; 0,91]),

et malgré :

- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- le profil de tolérance de l'association atezolizumab + carboplatine/étoposide marqué par une fréquence comparable d'EI de grade  $\geq 3$  et d'EIG mais une fréquence plus

élevée d'EI d'origine immunologique (32,3 % vs 18,4 %) et d'arrêts de traitement pour EI (11,1 % vs 3,1 %),

- l'incertitude concernant l'effet de l'atezolizumab compte tenu de la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement d'induction en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par atezolizumab seul,
- et l'impossibilité d'identifier les patients « bons répondeurs » qui semblent bénéficier du traitement à long terme,

la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab), en association au carboplatine et à l'étoposide, apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport à la chimiothérapie seule, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu.

### 09.3 Population cible

La population cible de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au carboplatine et à l'étoposide, correspond aux patients atteints de CBPC en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement au stade étendu.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2018 à 46 363<sup>5</sup>. Le cancer du poumon à petite cellules (CBPC) représente environ 14 % des cancers bronchiques primitifs<sup>7,8,12</sup>, soit environ 6 491 nouveaux cas de CBPC par an en France.

Environ 70 % des patients atteints de CBPC sont diagnostiqués à un stade étendu<sup>13,14</sup> soit 4 544 patients. Considérant que 43,7 % des patients diagnostiqués à un stade limité vont progresser vers un stade étendu dans l'année selon une étude rétrospective menée par le laboratoire sur 475 patients français<sup>15</sup> (soit 851 patients par an), le nombre de patients atteints de CBPC à un stade étendu par an est estimé à 5 395 patients.

Selon cette même étude<sup>15</sup>, le nombre de patients éligibles à une première ligne de chimiothérapie est de 85%.

Au total, la population cible de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au carboplatine et à l'étoposide, pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients atteints de CBPC au stade étendu est estimée à 4 586 patients par an.

---

<sup>12</sup> Pujol et al. Traitement médical du cancer bronchique à petites cellules : peut-on sortir de l'aire du cisplatine-étoposide ? Bull Cancer. 2018 ;105 :955-966.

<sup>13</sup> Sabari, J. K., Lok, B. H., Laird, J. H., et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(9):549-561.

<sup>14</sup> EMA. European Public Assessment report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018. Juillet 2018

<sup>15</sup> FRESC: French RealWorld Extension Stage SCLC Cohorts: A retrospective study on patient characteristics and treatment strategy based on KBP-2010 and ESCAP-2011. Report. 2019.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 mars 2020 Date d'adoption : 18 mars 2020 Date d'audition du laboratoire : 13 mai 2020
Parties prenantes	Non
Présentation concernée	<u>TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6)
Demandeur	ROCHE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>AMM initiale du 21/09/2017</u> (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ en monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (et une thérapie ciblée si EGFR muté ou réarrangement du gène ALK)</li> <li>○ en monothérapie dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou en cas d'inéligibilité au cisplatine</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Rectificatif du 02/07/2018</u> : modification du libellé d'AMM dans le traitement du carcinome urothélial chez les patients inéligibles au cisplatine avec une restriction aux patients avec expression de PD-L1 <math>\geq</math> 5%</li> <li>▪ <u>Extension d'indication du 05/03/2019</u> : en association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine, dans le CBNPC non épidermoïde métastatique</li> <li>▪ <b><u>Extensions d'indications du 03/09/2019</u></b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ en association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine en 1<sup>ère</sup> ligne dans le CBNPC non épidermoïde métastatique (ou après échec des thérapies ciblées appropriés si EGFR muté ou réarrangement du gène ALK)</li> <li>○ <b>en association au carboplatine et à l'étoposide dans le CBPC de stade étendu (indication faisant l'objet du présent avis)</b></li> </ul> </li> </ul> <p>Plan de Gestion des Risques (PGR) européen</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>ATU de cohorte (mai 2019 – <i>en cours</i>)</p> <p>Médicament inscrit sur la liste en sus dans l'indication : CBNPC localement avancé ou métastatique en monothérapie après une chimiothérapie antérieure +/- thérapie ciblée si mutation EGFR.</p>
Code ATC	L01XC32     Atezolizumab

## Annexe 1 : 8<sup>ème</sup> Classification TNM du cancer du poumon (IASL 2016)

TNM	Description
<b>T – Tumeur primitive</b>	
<b>TX</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 3 cm dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches) <b>T1a(mi)</b> : adénocarcinome mini-invasif * <b>T1a</b> : < 1 cm dans ses plus grandes dimensions ** <b>T1b</b> : ≥ 1 cm et < 2 cm dans ses plus grandes dimensions <b>T1c</b> : ≥ 2 cm et < 3 cm dans ses plus grandes dimensions
<b>T2</b>	Tumeur > 3 cm mais ≤ 5 cm dans ses plus grandes dimensions avec l'un des éléments suivants d'extension : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène, mais sans implication de la carène</li> <li>• Envahissement de la plèvre viscérale</li> <li>• Associé à une atelectasie ou une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilare, impliquant une partie ou la totalité du poumon</li> </ul> <b>T2a</b> : > 3 cm mais ≤ 4 cm dans ses plus grandes dimensions <b>T2b</b> : > 4 cm et ≤ 5 cm dans ses plus grandes dimensions
<b>T3</b>	Tumeur > 5 cm mais ≤ 7 cm dans ses plus grandes dimensions ou ayant au moins un des caractères invasifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodules tumoraux dans le même lobe que la tumeur primitive</li> <li>• Atteinte de la paroi thoracique (incluant la plèvre pariétale et les tumeurs du sommet)</li> <li>• Atteinte du nerf phrénique</li> <li>• Atteinte de la plèvre pariétale ou péricarde</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumeur > 7 cm dans ses plus grandes dimensions ou associé à un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe que la tumeur primitive ou envahit directement l'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent laryngé, œsophage, corps vertébraux et carène
<b>N – Adénopathies</b>	
<b>NX</b>	Envahissement loco-régional inconnu
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homolatérales ou controlatérales
<b>M – Métastase à distance</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastases à distance <b>M1a</b> : Nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe controlatéral, présence de nodules tumoraux pleuraux ou pleurésie ou épanchement péricardique malins <b>M1b</b> : Une seule métastase dans un seul site métastatique (comprenant l'implication d'un seul ganglion lymphatique distant) <b>M1c</b> : Plusieurs métastases dans un seul ou plusieurs sites atteints

\* La taille tumorale est celle de la plus grande dimension

**Classification par stade :**

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Les TisNOM0 correspondent au stade 0 – Les T1a(mi)NOM0 correspondent au stade IA-1

