



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 MARS 2020

atezolizumab
TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans trois indications :

- en association au nab-paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique,
- en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 5 %,
- en monothérapie dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.

Avis favorable au remboursement dans une indication dans un périmètre restreint : dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la présentation déjà inscrite (TECENTRIQ 1 200 mg) dans la prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.

Dans les autres indications : sans objet

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

- Cancer du sein triple négatif

En l'absence de traitement ayant spécifiquement démontré son intérêt avec un niveau de preuve optimal dans le traitement du cancer du sein triple négatif, les patients sont actuellement traités selon les recommandations de traitement du cancer du sein HER2 négatif. Au stade avancé, la prise en charge repose essentiellement sur la mono-chimiothérapie séquentielle avec, en 1ère ligne, les anthracyclines et taxanes (docétaxel ou paclitaxel) pour les patientes naïves de ces traitements. L'utilisation des sels de platine recommandés dans le traitement au stade avancé du cancer du sein triple négatif après traitement par un taxane ou une anthracycline pourra être discutée en traitement de 1ère ligne métastatique, notamment en cas de mutation des gènes BRCA.

Place de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein triple négatif :

Compte tenu de l'impossibilité de déterminer le bénéfice clinique de l'association de TECENTRIQ (atezolizumab) au nab-paclitaxel au regard de la prise en charge actuelle en France faute de disposer d'une comparaison pertinente, la place de cette association dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie. Par conséquent, la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel n'a pas de place dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique chez les patients ayant une tumeur avec expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

- Carcinome urothélial

En première ligne, le traitement des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine, avec notamment, pour les patients éligibles au cisplatine, les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine) ou MVAC-HD [MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) associé à du G-CSF], ou encore MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine). Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement en première ligne du stade métastatique dépend des caractéristiques du patient (notamment de sa fonction rénale et de son statut ECOG). La chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment le protocole associant carboplatine et gemcitabine). En cas de cancer exprimant PD-L1, le pembrolizumab (KEYTRUDA) et l'atezolizumab (TECENTRIQ) disposent d'une AMM mais ne sont pas prise en charge en France (en l'absence de demande de remboursement sollicitée par les laboratoires^{3,24}). D'autres options de traitement sont l'association paclitaxel et gemcitabine ou les mono-chimiothérapies à base de taxanes ou de gemcitabine.

En deuxième ligne après traitement par sels de platine, les immunothérapies telles que le pembrolizumab (KEYTRUDA), l'atezolizumab (TECENTRIQ) et le nivolumab (OPDIVO) disposent d'une AMM. Néanmoins, seul le pembrolizumab (KEYTRUDA) est à ce jour pris en charge. Pour les patients pour lesquels une immunothérapie ne peut être envisagée, une chimiothérapie est recommandée. La vinflunine (JAVLOR) possède une AMM à ce stade de la maladie en cas de carcinome urothélial à cellules transitionnelles, et d'autres chimiothérapies pourront être utilisées hors AMM (paclitaxel, docétaxel, gemcitabine).

Place de TECENTRIQ (atezolizumab) dans la stratégie thérapeutique du carcinome urothélial :

En l'état actuel du dossier et compte tenu :

- des résultats non significatifs sur la survie globale versus la chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie dans une étude de phase III,
 - de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, alors que cette comparaison était possible, en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$,
- la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

- CBNPC

Se reporter à l'avis du 30 mai 2018 de la commission de la Transparence relatif à la spécialité TECENTRIQ 1200 mg.

■ Cancer du sein triple négatif

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.
SMR	Considérant : - la comparaison au nab-paclitaxel alors que ce taxane n'a pas d'AMM en 1^{ère} ligne du cancer du sein avancé et qu'il n'est pas considéré comme étant un comparateur cliniquement pertinent au regard de la prise en charge actuelle en France à cette ligne de traitement (cf. Rubrique 05 du présent avis), - les seules données disponibles issues de l'étude IMpassion130 dans laquelle un gain modeste sur la médiane de survie sans progression a été démontré (+2,50 mois par rapport au nab-paclitaxel seul dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$ retenue par l'AMM) et sans impact démontré à ce jour sur la survie globale (en ITT et dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$), le bénéfice clinique de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel dans la prise en charge actuelle ne peut être déterminé. Par conséquent, la commission considère que le SMR est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de l'impossibilité de déterminer le bénéfice clinique de l'association de TECENTRIQ (atezolizumab) au nab-paclitaxel au regard de la prise en charge actuelle en France faute de disposer d'une comparaison pertinente, la place de cette association dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie. Par conséquent, la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel n'a pas de place dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique chez les patients ayant une tumeur avec expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

■ Carcinome urothélial

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique : - après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou - considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP).
SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel du dossier et compte tenu : - des résultats non significatifs sur la survie globale versus la chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie dans une étude de phase III, - de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, alors que cette comparaison était possible, en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$,

la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

▶ CBNPC

Motif de l'examen	Inscription du dosage à 840 mg en complément de la présentation à 1 200 mg déjà inscrite
Indication concernée	Tecentriq est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1 du RCP).
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ 840 mg en monothérapie est : - important dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée ; - insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.
ASMR	▶ Dans l'indication CBNPC de l'AMM à l'exception du CBNPC avec réarrangement ALK (ALK+) Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite. ▶ Dans le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) Sans objet
ISP	
Place dans la stratégie thérapeutique	Se reporter à l'avis du 30 mai 2018 relatif à la spécialité TECENTRIQ 1200 mg
Population cible	

Il s'agit d'une demande d'inscription de TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Ce médicament a obtenu une AMM centralisée le 26 août 2019 dans trois indications, à savoir (cf. Rubrique 02. Indications thérapeutiques) :

- en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ;
- en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne après une chimiothérapie antérieure ;
- en association au nab-paclitaxel dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique.

L'atezolizumab est déjà commercialisé avec la spécialité TECENTRIQ 1200 mg (AMM du 21/09/2017). Les indications de TECENTRIQ 1200 mg et de TECENTRIQ 840 mg ne sont pas strictement identiques : deux sont communes (à savoir les indications en monothérapie dans le CBNPC et dans le carcinome urothélial) et d'autres indications sont propres à chacun des deux dosages¹, notamment celle dans le cancer du sein, propre à TECENTRIQ 840 mg.

Dans le CBNPC en monothérapie, TECENTRIQ 840 mg est un complément de gamme de TECENTRIQ 1200 mg. Dans son avis d'inscription du 30 mai 2018², la Commission a octroyé à TECENTRIQ 1200 mg :

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

Pour l'inscription du complément de gamme TECENTRIQ 840 mg dans cette indication, seules les conclusions seront détaillées dans le présent avis ; pour les autres rubriques, se reporter à l'avis relatif à TECENTRIQ 1200 mg en date du 30 mai 2018².

Le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement dans l'indication du **carcinome urothélial localement avancé ou métastatique**. Cependant, conformément à l'article R163-18 du code de la sécurité sociale, dans le cadre d'une primo inscription, la Commission doit se prononcer distinctement sur l'ensemble des trois indications de l'AMM de TECENTRIQ 840 mg. Pour rappel, TECENTRIQ 1200 mg n'est à ce jour pas remboursé dans cette indication (carcinome urothélial avancé). En effet, suite à un examen en commission de la Transparence en janvier 2018, le laboratoire avait retiré sa demande d'inscription dans cette indication³. A noter que, depuis ce précédent examen, l'indication chez les patients inéligibles au cisplatine a été restreinte aux patients ayant une tumeur avec expression PD-L1 $\geq 5\%$ (cf. 07.5 Programme d'études).

Dans l'indication du **cancer du sein avancé triple négatif**, TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab) est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) octroyée le 6 août 2019 par l'ANSM dans l'indication identique à celle de l'AMM, à l'exception de l'association au paclitaxel qui n'est pas prévue par l'AMM : « en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résécable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et

¹ L'indication dans le cancer du sein concerne uniquement TECENTRIQ 840 mg et les indications en association avec d'autres chimiothérapies dans le CBNPC et le CBPC concernent uniquement TECENTRIQ 1200 mg.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ 1200 mg. Avis du 30/05/2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf

³ HAS. Projet d'avis du 24 janvier 2018 de la commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ 1200 mg. Dans ce projet d'avis, la Commission avait attribué un SMR insuffisant à TECENTRIQ 1200 mg.

n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique » (cf. 07.4 Données d'utilisation)⁴.

A noter que, dans cette indication, la demande d'AMM de TECENTRIQ 840 mg restreinte aux patients dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ a été acceptée par l'EMA compte tenu des résultats exploratoires de l'étude pivot suggérant l'absence de bénéfice de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel en comparaison à l'association atezolizumab + placebo dans le sous-groupe des patients dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $< 1\%$ ⁵.

Enfin, la mise à disposition du nouveau dosage à 840 mg permet une administration de TECENTRIQ (atezolizumab) toutes les deux ou quatre semaines, au lieu d'une administration toutes les trois semaines (posologie de l'AMM de TECENTRIQ 1200 mg). Les analyses de modélisations de l'exposition et de la relation dose/effet ont montré que les données de pharmacocinétiques, d'efficacité et de tolérance de l'atezolizumab administré à 840 mg toutes les 2 semaines ou à 1680 mg toutes les 4 semaines et de l'atezolizumab administré à 1200 mg toutes les 3 semaines étaient comparables^{6,7}.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

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

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

03 POSOLOGIE⁸

« *Tecentriq 840 mg en monothérapie*

La dose recommandée de Tecentriq est de :

- 840 mg administrée par voie intraveineuse toutes les deux semaines, ou
- 1680 mg administrée par voie intraveineuse toutes les quatre semaines.

⁴ ATEZOLIZUMAB 840 mg. Site ANSM. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/ATEZOLIZUMAB-840-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [accédé le 25/11/2019]

⁵ EMA. Assessment report TECENTRIQ. EMA/H/C/004143/II/0010 p119/122

⁶ EMA. RCP TECENTRIQ 840 mg, rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

⁷ EMA Tecentriq. Procedural steps taken and scientific information after the autorisation. EMA/576621/2019

⁸ A noter que pour la spécialité TECENTRIQ 1200 mg, la posologie recommandée en monothérapie est de 1200 mg toutes les trois semaines.

Tecentriq 840 mg en association au nab-paclitaxel en traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein triple négatif métastatique

La dose recommandée de Tecentriq est de 840 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. Pour chaque cycle de 28 jours, Tecentriq est administré aux jours 1 et 15, et le nab-paclitaxel est administré aux jours 1, 8 et 15. Veuillez-vous référer aux Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) administrés en association (voir également la rubrique 5.1 du RCP).

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.

Concernant le cancer du sein triple négatif, il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

04.1 Cancer du sein triple négatif

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018⁹, le cancer du sein représente 32% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus¹⁰. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018⁹.

Le cancer du sein triple négatif représente environ 15% des cancers du sein et constitue un ensemble hétérogène aussi bien sur le plan biologique que sur le plan clinique^{11,12}. Environ 10% des cancers du sein triple négatifs sont diagnostiqués chez des patients ayant une mutation germinale BRCA1¹³. Le caractère agressif de ces tumeurs et leur réponse partielle à la chimiothérapie confère à ce sous-type de cancers un mauvais pronostic avec un haut risque de rechute métastatique précoce¹⁴. Selon les données de suivi de cohorte françaises ESME, la médiane de survie globale est de 14,5 mois en cas de cancer du sein triple négatif¹¹.

Le principal objectif recherché dans la prise en charge du cancer du sein avancé est une amélioration cliniquement significative de la survie globale des patients tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie.

Les cancers du sein triple négatifs ne peuvent bénéficier des traitements d'hormonothérapie ou de thérapies ciblées anti-HER2 utilisés pour les cancers hormonosensibles. Au stade métastatique ou avancé, leur prise en charge repose essentiellement sur la mono-chimiothérapie séquentielle avec, en 1^{ère} ligne, les anthracyclines et taxanes (docétaxel ou paclitaxel) pour les patientes naïves de ces traitements.

Après traitement par anthracyclines et/ou taxanes, il n'existe pas de traitement standard. Les traitements recommandés en monothérapie et utilisés de façon séquentielle sont les suivants :

⁹ Defossez G 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. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

¹⁰ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

¹¹ E. Gobbini et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. European Journal of Cancer 96 (2018) 17e24

¹² C. Denkert et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer - the road to new treatment strategies. Lancet 2017; 389: 2430–42

¹³ InfoCancer. Les cancers triple-négatifs. Disponible à l'adresse : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-triples-negatifs.html/> [accédé le 28/01/2020]

¹⁴ Zilberman S et al. Tumeurs triple négatives du sein : facteurs pronostiques et prédictifs

XELODA (capécitabine) ou HALAVEN (éribuline) ou NAVELBINE (vinorelbine) et leurs génériques. La gemcitabine ou un retraitement par anthracyclines ou taxanes sont d'autres alternatives qui pourront être utilisées en deuxième intention. La chimiothérapie à base de sels de platine peut être utilisée à ce stade de la maladie, notamment en cas de mutation des gènes BRCA^{15,16,17}. Le bevacizumab (AVASTIN) en association avec le paclitaxel constitue également une option thérapeutique¹⁵. En cas de mutation des gènes BRCA (environ 3% des cancers du sein métastatiques¹⁸), les inhibiteurs PARP, TALZENNA (talazoparib) et LYNPARZA (olaparib) pourront être utilisés.

La polychimiothérapie est une alternative décidée au cas par cas et réservée pour les cas de cancers avec facteurs de mauvais pronostic (progression rapide de la tumeur, métastases viscérales ou besoin de contrôle rapide des symptômes ou de la maladie).

Chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif au stade localement avancé ou métastatique, le besoin médical, en 1^{ère} ligne (chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique), est actuellement mal couvert par les alternatives disponibles. Il persiste toutefois un besoin médical important de disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.

04.2 Carcinome urothélial

En France, l'incidence du cancer de la vessie a été estimée à 13 074 cas en 2018 (avec 5 335 décès), dont 80 % chez l'homme¹⁹. Les tumeurs de vessie sont le plus souvent des carcinomes urothéliaux (carcinome à cellules transitionnelles noté dans 90% des cas). Les tumeurs de la vessie infiltrantes du muscle représentent 20 à 30% des diagnostics²⁰.

En première ligne, le traitement des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine, avec notamment, pour les patients éligibles au cisplatine, les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine) ou MVAC-HD [MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) associé à du G-CSF], ou encore MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine)^{21,22,23}.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement en première ligne du stade métastatique dépend des caractéristiques du patient (notamment de sa fonction rénale et de son statut ECOG). La chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment le protocole associant carboplatine et gemcitabine). En cas de cancer exprimant PD-L1, le pembrolizumab (KEYTRUDA) et l'atezolizumab (TECENTRIQ) disposent d'une AMM mais ne sont pas pris en charge en France (en l'absence de demande de remboursement sollicitée par les laboratoires^{3,24}). D'autres options de traitement sont l'association paclitaxel et gemcitabine ou les mono-chimiothérapies à base de taxanes ou de gemcitabine^{21,22,25}.

En 2^{ème} ligne après traitement par sels de platine, les immunothérapies telles que le pembrolizumab (KEYTRUDA), l'atezolizumab (TECENTRIQ) et le nivolumab (OPDIVO) disposent d'une AMM.

¹⁵ NCCN guidelines - Breast Cancer – Version 1.2020

¹⁶ 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer - 2018

¹⁷ Nice - Saint Paul de Vence 2015. Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence.

¹⁸ ESME Academic Real World Data Platform on Metastatic Breast Cancer Statistical outputs V 0.7- 22 Mars 2019

¹⁹ Defossez G 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. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

²⁰ HAS. Guide ALD - Cancer de la vessie. Mai 2010

²¹ Bellmunt J. et al. Clinical practice guidelines – Bladder cancer : ESMO Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25:40-8.

²² NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder cancer. Version 3. 2020

²³ Witjes JA, et al. EAU 2018 guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Disponible à l'adresse : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018V2.pdf> [accédé le 11/02/2020]

²⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA. Avis du 10/01/2018

²⁵ ESMO Guidelines Committee. eUpdate 16/12/2019 : New first-line treatment recommendations for Bladder Cancer

Néanmoins, seul le pembrolizumab (KEYTRUDA) est à ce jour pris en charge (SMR important et ASMR IV octroyés par la commission de la Transparence²⁶). La commission de la Transparence a considéré que le pembrolizumab est l'option thérapeutique à privilégier en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne bien que le risque plus élevé de décès précoce sous pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en considération²⁶. Pour les patients pour lesquels une immunothérapie ne peut être envisagée, une chimiothérapie est recommandée. La vinflunine (JAVLOR) possède une AMM à ce stade de la maladie en cas de carcinome urothélial à cellules transitionnelles, et d'autres chimiothérapies pourront être utilisées hors AMM (paclitaxel, docétaxel, gemcitabine)^{21,22,27}. Malgré l'efficacité de l'immunothérapie, les médianes de survie globale des traitements de 2^{ème} ligne du cancer urothélial avancé ne sont généralement pas au-delà de 12 mois^{26,28,29,30}.

Compte tenu des traitements disponibles pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert. Il persiste un besoin à disposer de thérapies améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

²⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA. Avis du 21/02/2018

²⁷ ESMO Guidelines Committee. eUpdate 16/12/2019: New treatment recommendations for Bladder Cancer post-chemotherapy or immunotherapy

²⁸ Raggi D, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncology* 2016; 27: 49–61.

²⁹ Ortmann CA and Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Future Oncol* 2013;9:1637–51.

³⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO. Avis du 25/10/2017

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Cancer du sein triple négatif

Dans le cancer du sein avancé triple négatif, les comparateurs cliniquement pertinents TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab) sont, conformément à son AMM, les traitements utilisés en 1^{ère} ligne du stade localement avancé ou métastatique. Le traitement de 1^{ère} ligne recommandé est la monochimiothérapie séquentielle à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. A noter que jusqu'à l'obtention de l'AMM de TECENTRIQ 840 mg, aucun médicament ne disposait d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein triple négatif.

5.1.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Anthracyclines						
ADRIBLASTINE (doxorubicine) <i>Pfizer</i> et génériques	Non	Carcinomes du sein		Important		SS/Coll
CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.	25/05/2016 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Coll
FARMORUBICINE (épirubicine) <i>Pfizer</i> et génériques	Non	Carcinomes mammaires	1990 (inscription)	Important	-	SS/Coll
Taxanes						
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i> et génériques	Non	Administré seul, le paclitaxel est indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline. Indiqué dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient.	Dernier avis : Paclitaxel AHCL 09/07/2014 (inscription)	Important	ASMR V	Coll

TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i> et génériques	Non	En association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.	30/06/2010	Important	ASMR V	Coll
Autre agent antinéoplasique						
AVASTIN (bevacizumab) <i>Roche</i>		En association au paclitaxel, indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.	13/04/2016 (réévaluation)	Faible	ASMR V	Oui, prise en charge dérogatoire sur la liste en sus ^{31,32}

*classe pharmaco-thérapeutique

L'utilisation des sels de platine, recommandée dans le traitement au stade avancé du cancer du sein triple négatif après traitement par un taxane ou une anthracycline^{15,16,17}, pourra être discutée en traitement de 1^{ère} ligne métastatique, notamment en cas de mutation des gènes BRCA.

ABRAXANE (nab-paclitaxel) et son générique PAZENIR disposent d'un AMM dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastatique, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué ». Dans cette indication de 2^{ème} ligne, la Commission a attribué à ABRAXANE un SMR important et une ASMR IV par rapport à TAXOL³³. Le nab-paclitaxel ne dispose donc pas d'une AMM en 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique. En effet, bien que l'étude pivot de phase III³⁴ comparant l'efficacité du nab-paclitaxel au paclitaxel ait été réalisée chez l'ensemble des patients de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne métastatique, l'AMM n'a été octroyée qu'à partir de la 2^{ème} ligne métastatique compte tenu des résultats de survie globale qui suggéraient une tendance en défaveur du nab-paclitaxel en traitement de 1^{ère} ligne (médiane de survie globale de 71,0 semaines sous nab-paclitaxel versus 77,9 semaines sous paclitaxel en 1^{ère} ligne, critère de jugement secondaire exploratoire)³⁵. Selon les recommandations américaines concernant le traitement du cancer du sein métastatique HER-2 négatif, le nab-paclitaxel peut se substituer au paclitaxel ou docétaxel en cas de nécessité médicale (par exemple de réaction d'hypersensibilité)¹⁵. En revanche, il n'est pas cité dans les recommandations françaises ou européennes^{16,17} et n'est à ce jour pas utilisé en pratique en France.

Tenant compte de l'ensemble de ces éléments, le nab-paclitaxel (ABRAXANE et PAZENIR) n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans l'indication concernée en 1^{ère} ligne.

³¹ Extrait de l'avis de commission de la Transparence du 13/04/2016 : « AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel pourrait avoir un intérêt en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif et RH négatif (triple négatif) en raison du besoin thérapeutique important. Néanmoins, à ce jour, aucune donnée spécifique et méthodologiquement recevable n'est disponible pour le préconiser. »

³² Dans une instruction du 30 août 2016 relative à la radiation d'AVASTIN (bevacizumab) de la liste en sus, un financement dérogatoire a été maintenu pour la prise en charge du cancer du sein triple négatif « en raison d'un besoin médical insuffisamment couvert en 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique pour lequel AVASTIN (bevacizumab) aurait un intérêt médical en association au paclitaxel ».

³³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ABRAXANE. Avis du 27/01/2010

³⁴ Gradishar WJ et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7794-803.

³⁵ EMA. Assessment report for Abraxane. EMEA/47053/2008. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abraxane>

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les médicaments cités dans le tableau sont les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab) dans l'indication concernée.

05.2 Carcinome urothélial

Dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, les comparateurs cliniquement de TECENTRIQ 840 mg sont les traitements utilisés en 2^{ème} ligne et plus après une chimiothérapie à base de platine et les traitements utilisés en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles au cisplatine.

5.2.1 Médicaments

► En 2^{ème} ligne et plus après une chimiothérapie à base de platine

En 2^{ème} ligne et plus après une chimiothérapie à base de sels de platine, les recommandations du NCCN²² ainsi que celles de l'association européenne d'urologie actualisées en 2019²³, bien que privilégiant le traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la base des données disponibles, citent toujours les chimiothérapies comme des options thérapeutiques : la vinflunine (JAVLOR) possède une AMM à ce stade de la maladie en cas de carcinome urothélial à cellules transitionnelles (à noter qu'elle n'est pas disponible aux USA), et d'autres chimiothérapies utilisées hors AMM, à savoir la gemcitabine en monothérapie (qui dispose d'une AMM uniquement en association au cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique), le paclitaxel et le docétaxel^{21,22,27}. Ces médicaments sont donc retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD France</i>	Oui (anticorps monoclonal)	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	21/02/2018 (avis initial)	Important	ASMR IV par rapport à la chimiothérapie	Coll
JAVLOR (vinflunine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non (vinca- alcaloïdes et analogues)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.	07/01/2015	Modéré	ASMR V dans l'indication	Coll

		L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un performance status (PS) ≥ 2 .				
--	--	--	--	--	--	--

A noter qu'OPDIVO (nivolumab) et TECENTRIQ 1200 mg (atezolizumab) disposent d'une AMM en 2^{ème} ligne et plus du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine mais ne sont pas pris en charge, les laboratoires ayant retiré leur demande de remboursement dans cette indication^{3,30}. Ces médicaments ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ.

► En 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles au cisplatine

Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement recommandé en première ligne du stade métastatique est la chimiothérapie à base de carboplatine (notamment le protocole associant carboplatine et gemcitabine). En cas de cancer exprimant PD-L1, le pembrolizumab (KEYTRUDA) et l'atezolizumab (TECENTRIQ) disposent d'une AMM dans cette indication, néanmoins, en l'absence de demande de remboursement par les laboratoires exploitant ces spécialités, ces immunothérapies ne sont pas prises en charge^{3,24}. D'autres options de traitement sont l'association paclitaxel et gemcitabine ou les mono-chimiothérapies à base de taxanes ou de gemcitabine^{21,22,25}. Les traitements de chimiothérapie n'ont pas d'AMM dans l'indication concernée.

5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

En 2^{ème} ligne de traitement et plus, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ 840 mg sont le pembrolizumab (KEYTRUDA) et les chimiothérapies citées (vinflunine, gemcitabine, paclitaxel, docétaxel).

En 1^{ère} ligne de traitement chez les patients inéligibles au cisplatine, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ 840 mg sont les chimiothérapies citées (hors AMM, chimiothérapies à base de carboplatine, l'association paclitaxel et gemcitabine, et les taxanes ou la gemcitabine en monothérapie).

06 INFORMATIONS DANS LE CANCER DU SEIN AVANCE AU NIVEAU INTERNATIONAL

En ce qui concerne l'indication dans le cancer du sein triple négatif, le laboratoire a mentionné les informations ci-dessous :

► AMM à l'étranger

Aux Etats-Unis, TECENTRIQ dispose d'une AMM dans l'indication suivante : « TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1 (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] of any intensity covering $\geq 1\%$ of the tumor area), as determined by an FDA approved test. »

Le positionnement en 1^{ère} ligne du stade avancé ou métastatique n'est pas mentionné dans ce libellé d'indication, à la différence de l'AMM européenne dont le libellé précise qu'il s'agit d'un traitement pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique (ce qui correspond à un traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé).

► Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Allemagne	Oui	Même indication
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	
Canada	Evaluation en cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

7.1.1 Cancer du sein triple négatif : Etude IMpassion130

La demande d'inscription de TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab) dans le cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique repose essentiellement sur les résultats d'une étude de phase III (IMpassion130) ayant comparé l'association atezolizumab + nab-paclitaxel à l'association placebo + nab-paclitaxel chez des patients ayant un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique.

A noter qu'une étude de phase III, comparant l'ajout de l'atezolizumab à un comparateur cliniquement pertinent, le paclitaxel, soit l'association atezolizumab + paclitaxel versus placebo + paclitaxel est en cours dans le cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 (cf. 07.5 Programme d'études).

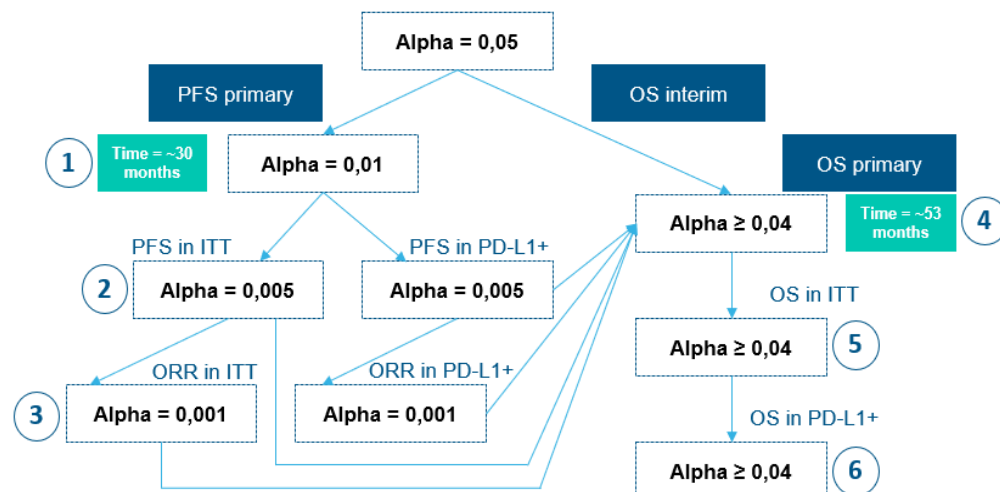
Référence	Schmid P, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02425891
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel en comparaison à l'association placebo + nab-paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique en termes de survie sans progression et de survie globale dans la population ITT et dans le sous-groupe de patients dont les tumeurs expriment PD-L1.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'association atezolizumab + nab-paclitaxel versus placebo + nab-paclitaxel. Les facteurs de stratification à la randomisation étaient les suivants : - Présence de métastases hépatiques (oui versus non) ; - Traitement antérieur par une thérapie à base de taxanes (oui versus non) ; - Statut d'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires (CI) infiltrant la tumeur (cellules immunitaires infiltrant la tumeur avec marquage de PD-L1 < 1 % de la surface tumorale, soit IC1/2/3 versus ≥ 1 % de la surface tumorale, soit IC0). (cf. annexe 1. Classification des critères PD-L1) Le double aveugle concernait le promoteur et l'investigateur. L'investigateur était aussi en aveugle vis-à-vis du statut PD-L1 de la tumeur des patients.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{ère} patient inclus) : 23/06/2015 Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 24/05/2017 Date de l'extraction des données pour la 1^{ère} analyse intermédiaire : 17/04/2018 Date de l'extraction des données pour la 2^{de} analyse intermédiaire : 02/01/2019 Etude conduite dans 246 centres répartis dans 41 pays (dont 11 centres en France ayant inclus 28 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Homme ou femme ≥ 18 ans - Cancer du sein triple négatif, localement avancé ou métastatique - Absence de chimiothérapie antérieure à l'étude ou de thérapie ciblée au stade localement avancé ou métastatique. Une chimiothérapie antérieure (incluant les taxanes) adjuvante ou néoadjuvante était autorisée si le traitement était terminé plus de 12 mois avant la randomisation. Une radiothérapie pour les patients atteints de formes métastatique était permise, sans période de wash-out. - Patients éligibles à une monothérapie par taxane (c.a.d. absence de progression clinique rapide, de métastases viscérales menaçant le pronostic vital, ou de besoin d'un contrôle rapide de la maladie ou des symptômes) ; - Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 - ECOG 0 ou 1 - Espérance de vie ≥ 12 semaines
Principaux critères de non inclusion	- Tumeur maligne autre que le cancer du sein triple négatif dans les 5 années avant randomisation - Métastases symptomatiques du SNC - Douleur cancéreuse incontrôlée - Autre maladie concomitante importante qui pourrait compromettre le respect du protocole ou l'interprétation des résultats - Maladie cardiovasculaire importante - Antécédent de maladie auto-immune (à l'exception de certaines maladies contrôlées telles que l'hypothyroïdie ou le diabète de type 1 avec doses stables de traitement) - Antécédent de traitement par des agonistes CD137 ou traitements bloqueurs de checkpoints comme les anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1 - Traitement systémique par agents immuno-stimulants dans les 4 semaines ou l'équivalent de 5 demi-vies du médicament avant randomisation - Traitement systémique par corticostéroïdes ou autres médicaments immunosuppresseurs dans les 2 semaines avant la randomisation (à l'exception de traitements aigus à faible dose) ou besoin anticipé de traitement immunosuppresseur pendant l'étude - Infection active par le virus de l'hépatite B ou C, tuberculose active, test positif au VIH

Schéma de l'étude	<pre> graph TD A[Patients éligibles Cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique N = 902] --> B[Randomisation 1:1] B --> C[Atezolizumab (J1, J15 / 28 jours) + Nab-paclitaxel (J1, J8, J15 / 28 jours) N = 451] B --> D[Placebo (J1, J15 / 28 jours) + Nab-paclitaxel (J1, J8, J15 / 28 jours) N = 451] C --> E[Progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 Ou Toxicité inacceptable] D --> E E --> F[Suivi de la survie] </pre>
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : Groupe atezolizumab + nab-paclitaxel : - Atezolizumab en injection intraveineuse à la dose de 840 mg toutes les deux semaines (jour 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours) jusqu'à progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou une toxicité inacceptable. - Nab-paclitaxel en injection intraveineuse à la dose de 100 mg/m² à J1, J8 et J15 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Groupe placebo + nab-paclitaxel : - Placebo en injection intraveineuse toutes les deux semaines jusqu'à progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou une toxicité inacceptable. - Nab-paclitaxel en injection intraveineuse à la dose de 100 mg/m² à J1, J8 et J15 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. <i>Il convient de souligner que le nab-paclitaxel ne dispose pas d'une AMM en 1^{ère} ligne de traitement. Par ailleurs, la posologie du nab-paclitaxel utilisée dans l'étude (schéma posologique hebdomadaire) n'est pas celle validée par son AMM³⁶ en 2^{ème} ligne et plus (administration toutes les 3 semaines).</i> Cross-over : Un amendement au protocole réalisé le 28 septembre 2018 permettait aux patients initialement randomisés pour recevoir l'association placebo + nab-paclitaxel, n'ayant pas progressé et n'ayant pas reçu un autre traitement anti-cancéreux hors protocole, de bénéficier de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel.
Critères de jugement principaux (multiples)	Les critères de jugement principaux ont été les suivants : • La survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur dans les populations ITT et PD-L1≥ 1%, et définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de la première progression de la maladie documentée, selon les critères RECIST v1.1, ou la date de décès du patient ; • La survie globale (SG)* évaluée dans les populations ITT et PD-L1≥ 1%, et définie comme le délai entre le jour de la randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues. * cf. amendement
Critères de jugement secondaires	Critère de jugement secondaire hiérarchisé : Le taux de réponse objective (ORR), évalué par l'investigateur et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle Critères de jugement secondaires exploratoires :

³⁶ La posologie validée par l'AMM de nab-paclitaxel en 2^{ème} ligne et plus est de 260 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.

	- La durée de la réponse (DOR), évaluée par l'investigateur et définie comme l'intervalle de temps entre la première réponse documentée (réponse partielle ou complète) et la première progression de la maladie documentée, ou la date du décès du patient ; - Le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie (TTD) défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation du patient et l'observation d'une première détérioration cliniquement significative du score de qualité de vie par rapport au score à l'inclusion (détérioration ≥ 10 points par rapport aux valeurs initiales), à l'aide du questionnaire générique EORTC QLQ-C30 et du module spécifique du cancer du sein QLQ-BR23. Cette détérioration de ≥ 10 points devait être maintenue pendant au moins deux cycles consécutifs ou conduire à un décès ou un arrêt de traitement dans les 3 semaines précédant la dernière mesure.
Taille de l'échantillon	- Afin de mettre en évidence, sur la population ITT, une différence d'au moins 4 mois en termes de durée médiane de SSP entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 6 mois et celle dans le groupe traité de 10 mois, avec une puissance de 95% et un risque alpha bilatéral de 5%, - et afin de mettre en évidence, sur la population ITT, une différence d'au moins 4,5 mois en termes de durée médiane de SG entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 16 mois et celle dans le groupe traité de 20,5 mois, avec une puissance de 88% et un risque alpha bilatéral de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 900 patients. A partir de cette estimation et en tenant compte d'un taux de patients PD-L1 $\geq 1\%$ de l'ordre de 40%, la puissance des tests statistiques en population PD-L1 $\geq 1\%$ serait alors de 75% pour l'analyse de la SSP et de 76% pour l'analyse de la SG.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères hiérarchisés : SSP, SG et ORR Les deux critères primaires de SSP et de SG, ainsi que le critère secondaire d'ORR étaient testés à la même date d'analyse dans la population ITT et dans le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$, selon les hiérarchies et répartitions décrites ci-dessous. Le risque α de 0,05 était réparti entre la SSP ($\alpha = 0,01$) et la SG ($\alpha = 0,04$). L'analyse de l'ORR était réalisée uniquement en cas de significativité de l'analyse de la SSP. Première séquence hiérarchique : 1) Analyse de la SSP : le risque α de 0,01 pour la SSP était ensuite réparti de façon homogène entre l'analyse en population ITT ($\alpha = 0,005$) et l'analyse en population PD-L1 $\geq 1\%$ ($\alpha = 0,005$). Les deux populations étaient testées en parallèles. Le risque restant était recyclé pour l'analyse de la SG. 2) Analyse de l'ORR : en cas de significativité du test sur la SSP dans l'une ou les populations, l'ORR était comparé entre les deux groupes de traitements avec un risque α de 0,001 dans l'une ou les populations concernées. Le risque restant était recyclé pour l'analyse de la SG. Deuxième séquence hiérarchique : 1) Analyse de la SG en population ITT : la SG était analysée dans la population ITT en tenant compte du risque α alloué au départ du test hiérarchique (0,04) et du risque alpha recyclé lors des analyses de SSP et d'ORR. 2) Analyse de la SG en population PD-L1 $\geq 1\%$: si l'hypothèse nulle dans la population ITT était rejetée, la SG dans la population PD-L1 $\geq 1\%$ pouvait être analysée avec la même valeur de risque α préalablement utilisée pour l'analyse de la population ITT ($\geq 0,04$).

Une vue d'ensemble du test hiérarchique est présentée ci-dessous :



La SSP était analysée selon un test de log-rank stratifié, et l'ORR était testé selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel.

Analyses intermédiaires

Aucune analyse intermédiaire de la SSP n'était prévue au protocole.

Deux analyses intermédiaires de la SG étaient prévues au protocole, la première lors de l'analyse principale de la SSP. Les dates de la seconde analyse intermédiaire et de l'analyse finale dépendaient ensuite des résultats obtenus sur la SSP et sur l'ORR (plan des analyses et valeurs seuil du risque alpha renseignés dans le protocole).

Analyses en sous-groupe

Des analyses exploratoires en sous-groupes de la SSP, de la SG et de l'ORR selon les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient prévues au protocole.

Contrôle du risque alpha

Le contrôle du risque alpha était prévu pour les analyses de la SSP, de la SG et de l'ORR. Le contrôle du risque alpha a pris en compte l'inflation du risque lié aux différentes analyses intermédiaires de la SG (méthode O'Brien-Fleming).

Principal amendement au protocole

Amendement du 7 juin 2016 : avant cet amendement, le critère de jugement principal était la SSP, la SG faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Suite à l'amendement, la SG fait partie des critères de jugement principaux avec la SSP. Cette modification a induit la modification du plan de contrôle du risque alpha et le nombre de patients requis est passé de 350 à 900 patients.

Résultats :

Population ITT :

Au total, entre le 23 juin 2015 et le 24 mai 2017, 902 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 451 dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et
- 451 dans le groupe placebo + nab-paclitaxel.

Sous-population PD-L1 ≥ 1% :

Parmi les 902 patients de l'étude, 369 avaient une tumeur exprimant PD-L1 et ont été randomisés dans les deux groupes de traitement (stratification) :

- 184 dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et
- 185 dans le groupe placebo + nab-paclitaxel.

Au 17/04/2018, 23 patients de chaque groupe (5,1%) avaient arrêté l'étude par retrait du consentement, 4 patients du groupe atezolizumab et 2 patients du groupe placebo étaient perdus de vue, 1 patient du groupe atezolizumab avait arrêté l'étude pour non-observance et 1 patient du chaque groupe avait arrêté l'étude pour violation au protocole.

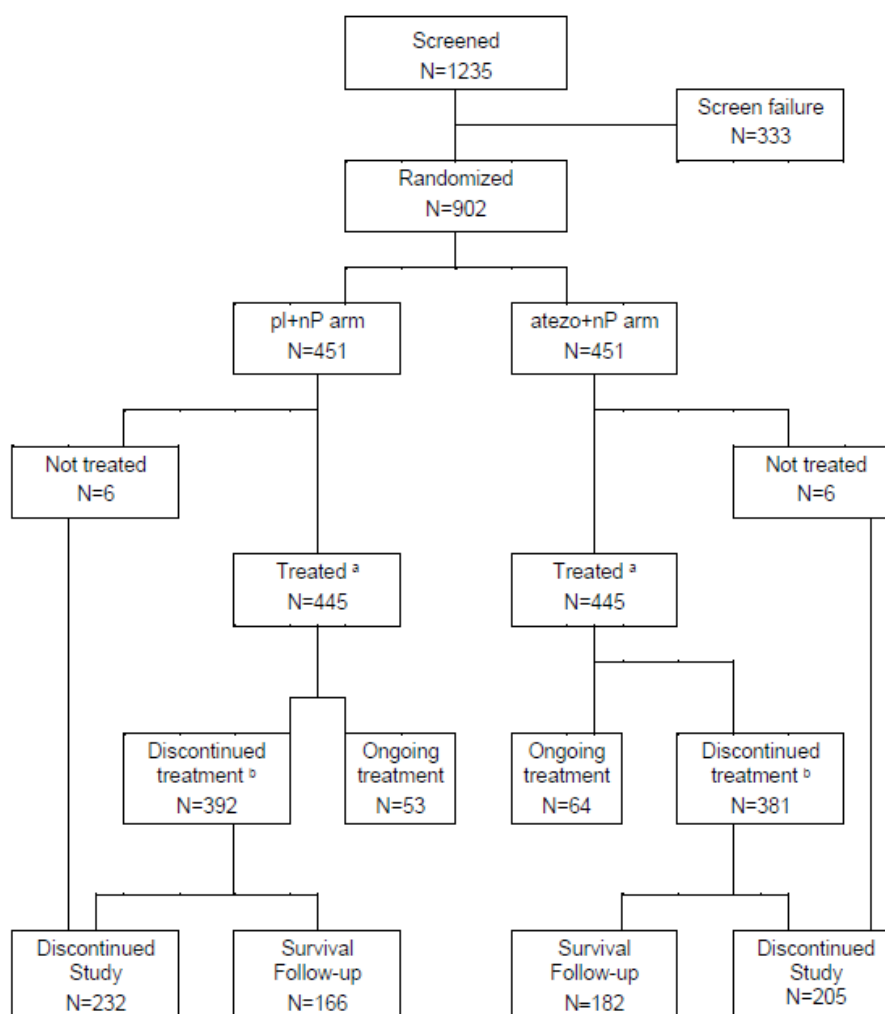


Figure 1 : Répartition des patients – IMpassion130 – Population ITT

► Principales caractéristiques à l'inclusion

Les patients étaient des femmes (99,6%), avec un âge médian de 55 ans et en bon état général (ECOG 0 : 58,4%, ECOG 1 : 41,3% et ECOG 2 : 0,2%). La majorité des patients était d'origine caucasienne (67,5%) et la majorité des femmes étaient ménopausées (59,5%).

Les patients avaient un cancer du sein métastatique (90%) ou localement avancé non résécable (9,8%) dont un quart avait plus de 3 sites métastatiques. Parmi ces patients, 51,9% avaient des métastases pulmonaires, 27,1% des métastases hépatiques et 6,8% étaient atteints de métastases cérébrales. La durée médiane entre le diagnostic et la randomisation était d'environ 2 ans.

En cas de traitement antérieur par une chimiothérapie néo-adjuvante (63,2% des patients), les traitements reçus étaient des taxanes (51,1%) et/ou des anthracyclines (53,8%).

La proportion de patients ayant une tumeur avec expression PD-L1 $\geq 1\%$ (IC1/2/3) était comparable entre les groupes de traitement : 40,8% dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et 41,0% dans le groupe placebo + nab-paclitaxel.

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$ étaient représentatives de la population ITT.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion - Population ITT

	Groupe Atezolizumab + nab-paclitaxel N=451	Groupe Placebo+ nab-paclitaxel N=451	Total N=902
Sexe, n (%)			
Femme	448 (99,3)	450 (99,8)	898 (99,6)
Age, ans			
Moyenne (ET)	54,3 (12,3)	55,4 (12,1)	54,9 (12,2)
Médiane	56	55	55
Origine, n (%)			
Caucasienne	308 (68,3)	301 (66,7)	609 (67,5)
Asiatique	85 (18,8)	76 (16,9)	161 (17,8)
Autre ou inconnue	58 (12,9)	74 (16,4)	132 (14,6)
Statut ménopausé, n (%)			
Femmes ménopausées	254 (56,3)	280 (62,1)	534 (59,2)
ECOG, n (%)			
0	256 (56,8)	270 (59,9)	526 (58,3)
1	193 (42,8)	179 (39,7)	372 (41,2)
2	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Données manquantes	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Statut PD-L1, n (%)			
PD-L1 ≥ 1% (IC 1/2/3)	185 (41,0)	184 (40,8)	369 (40,9)
PD-L1 < 1% (IC 0)	266 (59,0)	267 (59,2)	533 (59,1)
Stade du cancer			
Métastatique	404 (89,6)	408 (90,5)	812 (90,0)
Localement avancé non résécable	46 (10,2)	42 (9,3)	88 (9,8)
Données manquantes	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
0-3	332 (73,6)	341 (75,6)	673 (74,6)
>3	118 (26,2)	108 (24,0)	226 (25,1)
Données manquantes	1 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,3)
Localisation des métastases, n (%)			
Hépatiques	126 (27,9)	118 (26,2)	244 (27,1)
Pulmonaires	226 (50,1)	242 (53,7)	468 (51,9)
Osseuses	145 (32,2)	135 (29,9)	280 (31,0)
Cérébrales	30 (6,7)	31 (6,9)	61 (6,8)
Durée entre le diagnostic et la randomisation, mois			
Médiane	24,48	22,8	23,4
Chimiothérapie néoadjuvante antérieure, n (%)			
Total patients	284 (63,0)	286 (63,4)	570 (63,2)
Dont : taxanes	231 (51,2)	230 (51,0)	461 (51,1)
Dont : anthracyclines	243 (53,9)	242 (53,7)	485 (53,8)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion - Population PD-L1 ≥ 1%

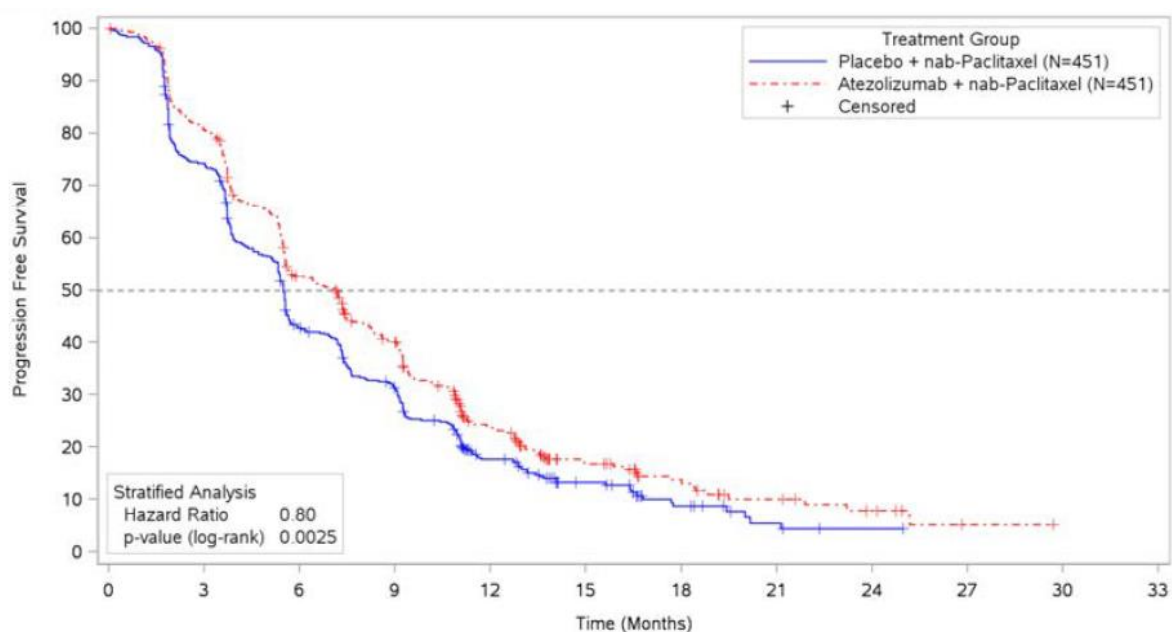
	Groupe Atezolizumab + nab- paclitaxel N=185	Groupe Placebo+ nab- paclitaxel N=184	Total N=369
Sexe, n (%)			
Femme	184 (99,5)	184 (100)	368 (99,7)
Age, ans			
Moyenne (ET)	53,7 (12,9)	53,6 (12,0)	53,6 (12,5)
Médiane	53	53	53
Origine, n (%)			
Caucasienne	125 (67,6)	129 (70,1)	254 (68,8)
Asiatique	38 (20,5)	28 (15,2)	66 (17,9)
Autre ou inconnue	22 (11,9)	27 (14,7)	49 (13,3)
ECOG, n (%)			
0	107 (57,8)	112 (60,9)	219 (59,3)
1	77 (41,6)	72 (39,1)	149 (40,4)
2	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,3)
Stade du cancer			
Métastatique	162 (87,6)	159 (86,9)	321 (87,2)
Localement avancé non résécable	23 (12,4)	24 (13,1)	47 (12,8)
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
0-3	149 (80,5)	140 (76,5)	289 (78,5)
>3	36 (19,5)	43 (23,5)	79 (21,5)
Localisation des métastases, n (%)			
Hépatiques	44 (23,8)	39 (21,2)	83 (22,5)
Pulmonaires	86 (46,5)	98 (53,3)	184 (49,9)
Osseuses	54 (29,2)	49 (26,6)	103 (27,9)
Cérébrales	15 (8,1)	11 (6,0)	26 (7,0)
Chimiothérapie néoadjuvante antérieure, n (%)			
Total patients	125 (67,6)	117 (63,6)	242 (65,6)
Dont : taxanes	96 (51,9)	97 (52,7)	193 (52,3)
Dont : anthracyclines	109 (58,9)	117 (63,6)	210 (56,9)

► Critères de jugement principaux : survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur et survie globale (SG) - populations ITT et PD-L1 ≥ 1%

▪ **Survie sans progression évaluée par l'investigateur – Population ITT**

Au 17/04/2018, date de l'analyse principale, et après un suivi médian de 13 mois, la médiane de survie sans progression a été de 7,16 mois dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel *versus* 5,49 mois dans le groupe nab-paclitaxel + placebo, soit une différence absolue de +1,67 mois en faveur de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel, HR = 0,80 ; IC_{95%} [0,69 ; 0,92], p=0,0025. La différence a été statistiquement significative au seuil $\alpha = 0,005$ préfixé au protocole.

L'atteinte de la significativité statistique sur ce test a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchiques pour l'évaluation de l'ORR sur la population ITT comme défini au protocole.



Patients remaining at risk												
Placebo	451	327	183	130	57	29	13	5	1	NE	NE	NE
Atezolizumab	451	360	226	164	77	34	20	11	6	1	NE	NE

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la population ITT évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) lors de l'analyse principale

Au 02/01/2019, une nouvelle analyse de la SSP sur la population ITT non prévue au protocole a été réalisée dont les résultats suggèrent un maintien de l'HR dans le temps (HR = 0,80 ; IC95% [0,69 ; 0,92]).

Les résultats de l'analyse de sensibilité basée sur l'évaluation par un comité de revue indépendant ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale (HR = 0,78 ; IC_{95%} [0,67 ; 0,91]).

Les résultats des analyses en sous-groupes sur la population ITT prévues au protocole sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif en l'absence d'ajustement du risque alpha (cf. Annexe 2).

▪ **Survie sans progression évaluée par l'investigateur – Population PD-L1 ≥ 1%**

Au 17/04/2018, date de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression dans la sous-population PD-L1 ≥ 1% a été de 7,46 mois dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel *versus* 4,96 mois dans le groupe nab-paclitaxel + placebo, soit une différence absolue de +2,50 mois en faveur de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel, HR = 0,62 ; IC95% [0,49 ; 0,78], p<0,0001. La différence est statistiquement significative au seuil $\alpha = 0,005$ préfixé au protocole.

L'atteinte de la significativité statistique sur ce test a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchiques pour l'évaluation de l'ORR sur la population PD-L1 ≥ 1% comme défini au protocole.

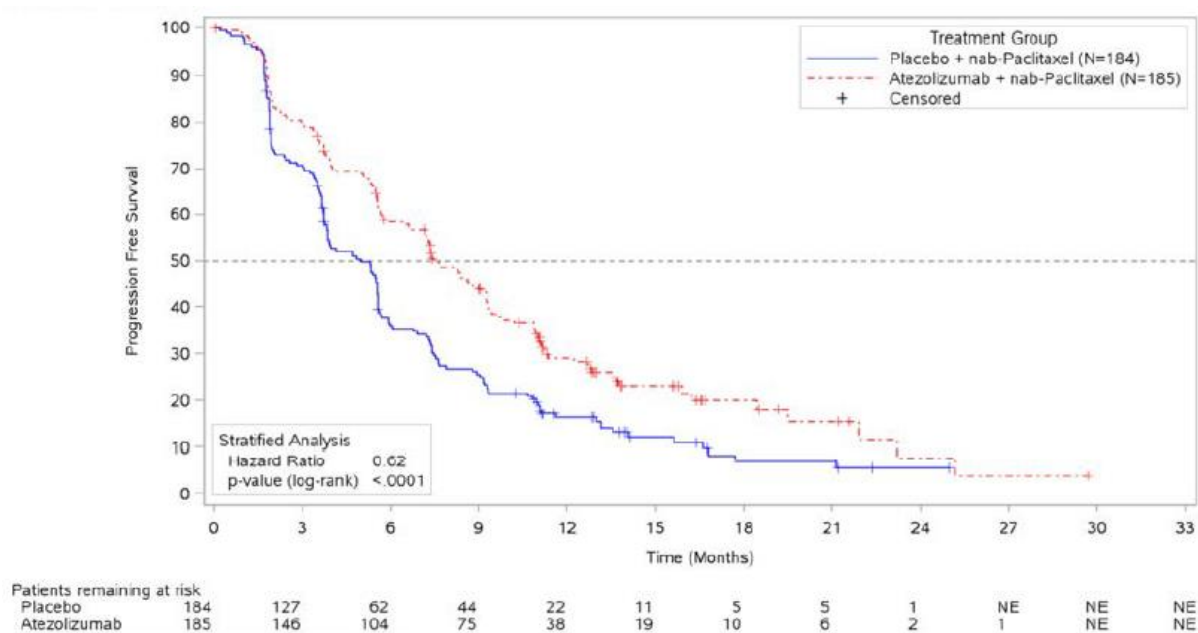


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la population PD-L1 $\geq 1\%$ évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) lors de l'analyse principale

Au 02/01/2019, des nouvelles analyses de la SSP sur la population PD-L1 $\geq 1\%$ non prévue au protocole ont été réalisées, les résultats suggèrent un maintien de l'HR dans le temps (HR = 0,63 ; IC95% [0,50 ; 0,80]).

Les résultats des analyses en sous-groupes sur la population PD-L1 $\geq 1\%$ prévues au protocole sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif en l'absence d'ajustement du risque alpha (cf. Annexe 3).

▪ Survie globale – Population ITT

Il n'a pas été démontré de différence sur la survie globale entre les 2 groupes lors des 2 analyses intermédiaires. Les résultats de l'analyse finale de la survie globale sont attendus pour juillet 2020. Ces résultats non significatifs interrompent la séquence hiérarchique.

Les résultats des deux analyses intermédiaires de la survie globale en population ITT sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Résultats des analyses intermédiaires de la survie globale dans la population ITT (critère de jugement principal)

Traitements	Atezolizumab + nab-paclitaxel N = 451	Placebo + nab-paclitaxel N = 451
Première analyse intermédiaire : 17/04/2018 - Suivi médian : 13 mois		
Décès, n (%)	181 (40,1)	208 (46,1)
SG médiane	21,26 mois	17,58 mois
Delta	+ 3,68 mois	
HR ; IC _{95%} ; p (α = 0,0065)	HR = 0,84 ; IC _{95%} [0,69 ; 1,02], NS	
Deuxième analyse intermédiaire : 02/01/2019 - Suivi médian : 18 mois		
Décès, n (%)	255 (56,5)	279 (61,9)
SG médiane	20,99 mois	18,73 mois
Delta	+ 2,26 mois	
HR ; IC _{95%} ; p (α = 0,021)	HR = 0,86 ; IC _{95%} [0,72 ; 1,02], NS	
ANALYSE FINALE : résultats attendus pour juillet 2020		

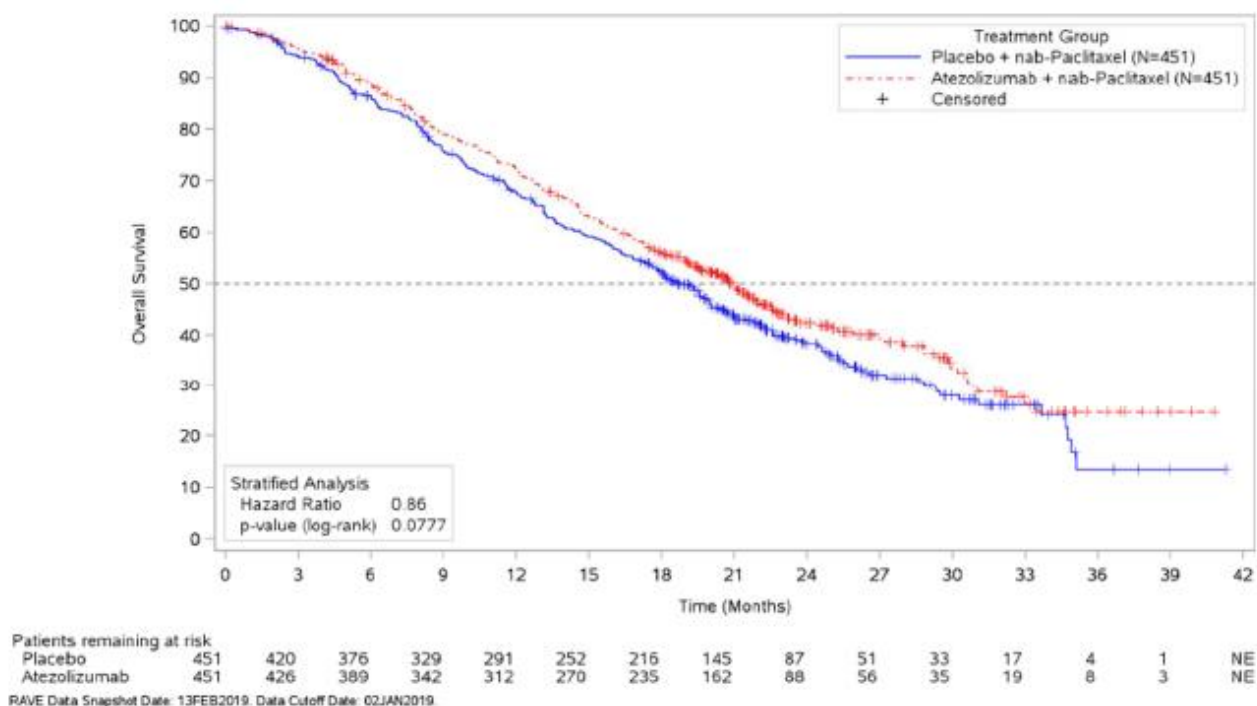


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de la population ITT (critère de jugement principal) lors de la seconde analyse intermédiaire au 02/01/2019

En l'absence de significativité dans la population ITT, la séquence hiérarchique des tests a été interrompue et, de ce fait, aucune significativité statistique ne peut être établie dans la population PD-L1 $\geq 1\%$. Les résultats obtenus dans cette population sont donc présentés uniquement à titre descriptif (cf. « Résultats des critères considérés comme exploratoires en raison de l'arrêt de la procédure hiérarchique »).

Les résultats des analyses en sous-groupes du 17/04/2018 prévues au protocole (mais sans ajustement du risque alpha) sont également présentés en annexe de ce document à titre descriptif en l'absence d'ajustement du risque alpha (cf. Annexe 4).

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse objective (ORR) évalué par l'investigateur (populations ITT et PD-L1 $\geq 1\%$)

- ORR évalué par l'investigateur – Population ITT

Les taux de réponse complète, réponse partielle et réponse objective évalués par l'investigateur à la date du 17/04/2018 sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) – Population ITT

	Atezolizumab + nab-paclitaxel N = 450	Placebo + nab-paclitaxel N = 449
Réponse objective (ORR), n (%)	252 (56,0)	206 (45,9)
Différence absolue	10,1%	
OR ; IC _{95%} ; p value ($\alpha=0,001$)	OR=1,52 ; IC _{95%} [1,16 ; 1,97] ; NS (p=0,0021)	
Réponse complète, n (%)	32 (7,1)	7 (1,6)
Réponse partielle, n (%)	220 (48,9)	199 (44,3)

La supériorité n'a pas été démontrée (NS) entre l'association atezolizumab + nab-paclitaxel et l'association nab-paclitaxel + placebo au seuil alpha prédéfini de 0,001 ; OR=1,52 ; IC_{95%} [1,16 ; 1,97] ; NS.

- ORR évalué par l'investigateur – Population PD-L1 ≥ 1%

Les taux de réponse complète, réponse partielle et réponse objective évalués par l'investigateur à la date du 17/04/2018 sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) – Population PD-L1 ≥ 1%

	Atezolizumab + nab-paclitaxel N = 450	Placebo + nab-paclitaxel N = 449
Réponse objective (ORR), n (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
Différence absolue	16,3%	
OR ; IC _{95%} ; p value ($\alpha=0,001$)	OR=1,95 ; IC _{95%} [1,29 ; 2,98] ; NS (p=0,0016)	
Réponse complète, n (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Réponse partielle, n (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)

La supériorité n'a pas été démontrée (NS) entre l'association atezolizumab + nab-paclitaxel et l'association nab-paclitaxel + placebo au seuil alpha prédéfini de 0,001; OR=1,95 ; IC_{95%} [1,29 ; 2,98] ; NS.

► Résultats des critères considérés comme exploratoires en raison de l'arrêt de la procédure hiérarchique

▪ Survie globale – Population PD-L1 ≥ 1%

Compte tenu des résultats non significatifs de la survie globale sur la population ITT, le plan hiérarchique ne permettait pas de tester la survie globale sur la population PD-L1 ≥ 1%. Les résultats des deux analyses intermédiaires exploratoires réalisées au 17/04/2018 et 02/01/2019 sont présentés en annexes à titre descriptif uniquement et n'ont pas de valeur démonstrative à ce jour (cf. Annexe 5).

► Résultats des critères secondaires à visée exploratoire

Les résultats des critères de jugements secondaires non hiérarchisés sont présentés à titre exploratoire puisque n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha : les résultats de l'analyse de la **durée de réponse (DOR)** sont présentés en annexe (cf. Annexe 6) et les résultats de l'analyse du **temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie (HRQOL)** dans la rubrique 07.2 Qualité de vie.

7.1.2 Carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique

Les données disponibles sont les résultats de deux études cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de TECENTRIQ (atezolizumab) au dosage de 1200 mg :

- étude de phase III (IMvigor211), randomisée, contrôlée, ouverte, ayant comparé l'atezolizumab à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur parmi paclitaxel, docétaxel ou vinflunine chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine ;
- étude de phase II (IMvigor210), non comparative, ayant évalué l'efficacité de l'atezolizumab en termes de pourcentage de réponse objective dans deux cohortes : chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine (cohorte 1) ou après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine (cohorte 2). Les résultats de la cohorte 2 ne sont pas rapportés ci-après au regard de la disponibilité de l'étude de phase III (IMvigor211).

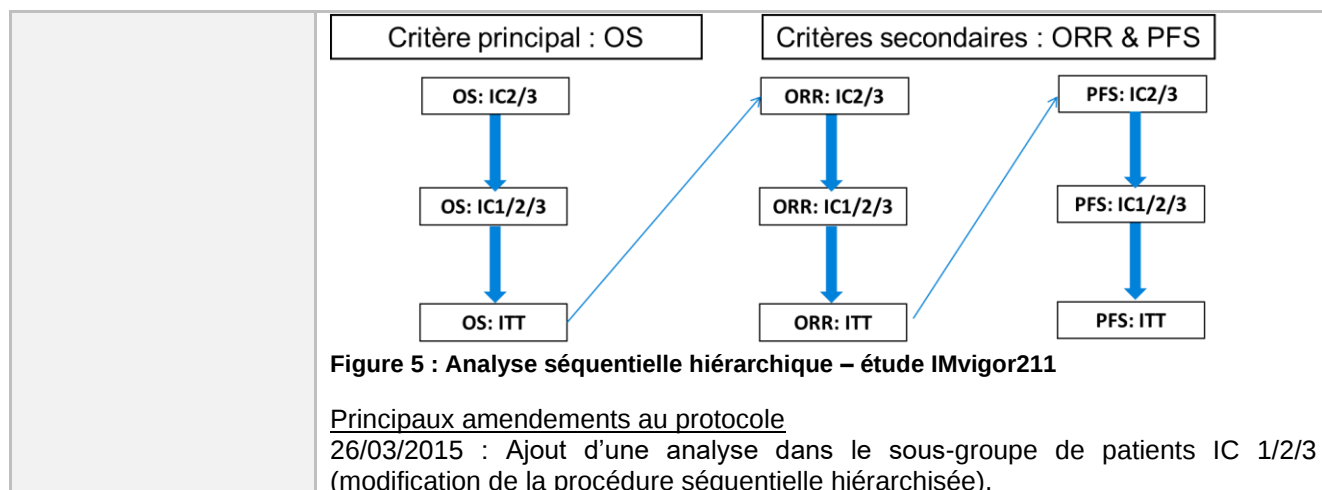
Aucune étude clinique réalisée avec un schéma posologique correspondant à celui validé par l'AMM de TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab) toutes les deux ou quatre semaines n'est disponible dans cette indication.

7.1.2.1 Patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine : étude de phase III IMvigor211

Référence	Etude IMvigor211 ³⁷
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02302807
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, en ouvert, comparative par rapport à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur parmi paclitaxel, docétaxel ou vinflunine. Une stratification a été effectuée sur les critères suivants : - Chimiothérapie prévue (vinflunine versus taxanes) ; - Expression PD-L1 par les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC 0/1 soit < 5% de l'aire de la tumeur constituée de cellules immunitaires infiltrant la tumeur marquées positives au PD-L1 versus IC 2/3 soit ≥ 5% de l'aire de la tumeur constituée de cellules immunitaires infiltrant la tumeur marquées positives au PD-L1) (cf. Annexe 1. Classification des critères PD-L1) ; - Nombre de facteurs de risque de Bellmunt (0 versus 1/2/3) : - o Délai depuis la dernière chimiothérapie (< 90 jours ou ≥ 90 jours) ; - o Performance Status ECOG > 0 ; - o Hémoglobine < 10 g/dl ; - Métastases hépatiques (présence ou absence).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 13/01/2015. Fin de la période d'inclusion (dernier patient inclus) : 15/02/2016. Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 13/03/2017. 198 centres dans 29 pays dont : France (25 centres ayant inclus 176 patients), Espagne (19 centres), Royaume-Uni (17 centres), Italie (12 centres), Japon (22 centres).
Principaux critères d'inclusion	- Adultes (> 18 ans) - Diagnostic de carcinome urothélial du bassinet, des uretères, de la vessie ou de l'urètre, confirmé histologiquement ou cytologiquement. - Maladie métastatique ou non résécable (T4b, ou tout N+ [N2-3] ou tout M1) ; - Échantillon de tumeur disponible afin d'estimer le niveau d'expression de PD-L1 des patients. - ECOG de 0 ou 1 ; - Progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou rechute dans les 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante/néo-adjuvante à base de platine
Principaux critères de non inclusion	- Plus de 2 lignes antérieures de traitement par chimiothérapie ; - Métastases cérébrales actives ou non traitées ; - Traitement anticancéreux dans les 3 semaines précédant le début du traitement (excepté radiothérapie palliative) ; - Administration préalable d'agoniste du CD137 ou de thérapies de blocage du point de contrôle immunitaire.
Traitement étudié	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans l'un des deux groupes suivants : - Atezolizumab à la dose fixe de 1200 mg par voie intraveineuse (I.V.) toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique (maintien du traitement possible même après progression radiologique) ou toxicité inacceptable ; - Chimiothérapie au choix de l'investigateur jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable :

³⁷ Powles T, Durán I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2017; disponible en ligne : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)

	○ Paclitaxel 175 mg/m² (I.V.) toutes les 3 semaines ; ○ Docétaxel 75 mg/m² (I.V.) toutes les 3 semaines ; ○ Vinflunine (I.V.) toutes les 3 semaines à la dose de : • 320 mg/m² (patients âgés de moins de 75 ans avec un Performance Status ECOG de 0) ; • 280 mg/m² (patients entre 75 et 80 ans avec un Performance Status ECOG de 1, une insuffisance rénale (IR) modérée ou ayant reçu précédemment une irradiation pelvienne ; • 250 mg/m² chez les patients âgés de plus de 80 ans ou ayant une IR sévère. Les patients n'ont pas été autorisés à changer de groupe au cours de l'étude. Le protocole de chimiothérapie (vinflunine ou taxanes) a été choisi par l'investigateur avant randomisation. Un maximum de 40% de patients traités par taxanes a été autorisé dans le groupe chimiothérapie (amendement du 21/09/2015).
Critère de jugement principal	Survie globale (SG) dans les deux sous-populations définies selon le taux d'expression PD-L1 par les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) : IC 2/3 et IC 1/2/3 (cf. Annexe 1. Classification des critères PD-L1) et dans la population totale ITT.
Parmi les critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires hiérarchisés : - Taux de réponse objective, défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 ; - Survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. Autres critères de jugement exploratoires : - Durée de la réponse - Qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30
Taille de l'échantillon	652 décès dans la population ITT, 403 chez les patients IC 1/2/3 et 152 chez les patients IC 2/3 étaient nécessaires pour démontrer une supériorité de l'atezolizumab par rapport à la chimiothérapie avec un risque alpha bilatéral de 5% et : - une puissance de 94% pour l'analyse chez les patients IC 2/3 avec un HR de 0,57 ; - une puissance de 98% pour l'analyse chez les patients IC 1/2/3 avec un HR de 0,68 ; - une puissance de 97% pour l'analyse dans la population totale des patients traités avec un HR de 0,74. En tenant compte d'un taux annuel de patients perdus de vue de 5%, il a été prévu d'inclure 767 patients pour disposer d'au moins 230 patients avec un statut PD-L1 IC 2/3 et 537 patients avec un statut PD-L1 IC 1/2/3. La prévalence des patients IC 2/3 et IC 1/2/3 s'étant avérée inférieure à celle attendue (30 et 70% respectivement), le nombre total de patients inclus a été augmenté à 931 (amendement au protocole du 21/06/2016).
Méthode d'analyse des résultats	Le critère de jugement principal (survie globale) a été analysé dans trois populations : IC 2/3, IC 1/2/3 et population totale des patients traités. Pour contrôler le risque alpha une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée : 1. analyse de la SG sur la population IC 2/3 (soit PD-L1 ≥ 5%) 2. analyse de la SG sur la population IC 1/2/3 (soit PD-L1 ≥ 1%) 3. analyse de la SG sur la population ITT Les comparaisons de la survie globale entre les deux groupes de traitement ont été réalisées par un test du log-rank stratifié avec un risque alpha bilatéral de 5%. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie globale médiane pour chaque groupe de traitement et pour la construction des courbes de survie. La méthode de Brookmeyer-Crowley a été utilisée dans le calcul de l'intervalle de confiance à 95% pour la médiane de survie globale de chaque groupe de traitement. Pour l'analyse des critères secondaires (taux de réponse et SSP), une procédure séquentielle hiérarchique a également été utilisée.



Résultats :

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

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

Caractéristiques des patients inclus

Tableau 6 : Etude IMvigor211 - Caractéristiques des patients inclus

	Groupe atezolizumab N=467	Groupe chimiothérapie N=464
Age (ans)		
Moyenne (écart type)	65,9 (9,6)	66,1 (9,3)
Médiane (Min ; Max)	67,0 (33-88)	67,0 (31-84)
<65 ans, n (%)	186 (39,8)	185 (39,9)
≥65 ans, n (%)	281 (60,2)	279 (60,1)
Sexe, n (%)		
Hommes	357 (76,4)	361 (77,8)
Femmes	110 (23,6)	103 (22,2)
Statut tabagique, n (%)		
Fumeur/Ancien fumeur	326 (69,8)	340 (73,3)
Non-fumeur	140 (30,0)	122 (26,3)
Non renseigné	1 (0,2)	2 (0,4)
Niveaux d'expression de PD-L1 (cf. annexe 1), n (%)		
IC 0	151 (32,3)	155 (33,4)
IC 1	200 (42,8)	191 (41,2)
IC 2/3	116 (24,8)	118 (25,4)
IC 1/2/3	316 (67,7)	309 (66,6)
Nombre de facteurs de risque de Bellmunt^a, n (%)		
0	145 (31,0)	140 (30,2)
1	214 (45,8)	208 (44,8)
2	86 (18,4)	96 (20,7)
3	22 (4,7)	20 (4,3)
Performance Status ECOG, n (%)		
0	218 (46,7)	207 (44,6)
1	249 (53,3)	257 (55,4)
Type de tumeur, n (%)		
Voies urinaires supérieures (uretères, bassinet)	126 (27,0)	110 (23,7)
Voies urinaires inférieures (vessie, urètre)	333 (71,3)	347 (74,8)
Autre	8 (1,7)	7 (1,5)
Histologie, n (%)		
Cellules transitionnelles uniquement	425 (91,0)	427 (92,0)
Prédominance de cellules transitionnelles	42 (9,0)	36 (7,8)
Non renseigné	-	1 (0,2)

Stade de la maladie, n (%)		
Métastatique	425 (91,0)	430 (92,7)
Localement avancé non résécable/non métastatique	81 (17,3)	73 (15,7)
Localisation des métastases, n (%)		
Hépatique	149 (31,9)	148 (31,9)
Viscérale	361 (77,3)	355 (76,5)
Atteinte ganglionnaire uniquement	54 (11,6)	66 (14,2)
Paramètres biologiques d'intérêt à l'inclusion, n (%)		
Hémoglobine <10 g/dl	65 (13,9)	73 (15,7)
Hémoglobine ≥10 g/dl	402 (86,1)	391 (84,3)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)		
Chirurgie	199 (42,6)	200 (43,1)
BCG intravésical	15 (3,2)	14 (3,0)
Place de la précédente chimiothérapie, n (%)		
Néo-adjuvant ou Adjuvant		
délai jusqu'à progression > 12 mois	4 (0,9)	4 (0,9)
délai jusqu'à progression ≤ 12 mois	117 (25,1)	108 (23,3)
non renseigné	2 (0,4)	-
Métastatique	336 (71,9)	344 (74,1)
Autre	8 (1,7)	8 (1,7)
Nombre de schémas systémiques antérieurs dans un contexte métastatique, n (%)		
0	131 (28,1)	120 (25,9)
1	249 (53,3)	261 (56,3)
2	79 (16,9)	74 (15,9)
≥ 3	8 (1,7)	9 (1,9)
Délai jusqu'à progression ou rechute après le dernier traitement systémique à base de sels de platine, n (%)		
≤ 3 mois	160 (34,3)	160 (34,5)
> 3 mois	307 (65,7)	304 (65,5)
Chimiothérapie attribuée		
Vinflunine	-	250 (53,9)
Taxanes (paclitaxel ou docétaxel)	-	214 (46,1)

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

► Critère de jugement principal : survie globale

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

Courbe de survie de Kaplan Meier de la survie globale
Etude IMvigor 211 – IC 2/3 (234 patients)
Cut-off du 13 mars 2017

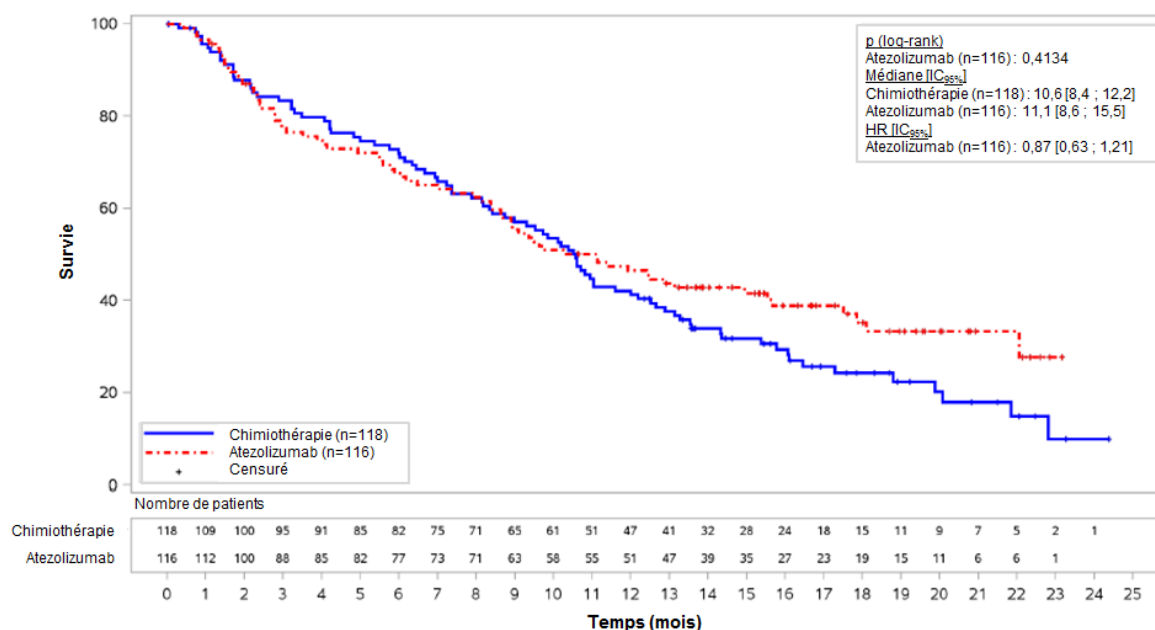


Figure 6 : Résultats sur le critère de jugement principal : courbes de Kaplan-Meier de survie globale - étude IMvigor211 - population IC 2/3

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

► Critères de jugement secondaires avec analyse séquentielle hiérarchisée

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

7.1.2.2 Patients inéligibles à un traitement par cisplatine : étude de phase II non comparative IMvigor210 (cohorte 1) quel que soit le seuil d'expression PD-L1

Référence	Etude IMvigor210 ^{38,39}
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02951767
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab chez des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine.
Type de l'étude	Etude de phase II de cohorte comparative versus données historiques
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 13/05/2014. Fin de la période d'inclusion (dernier patient inclus) : 30/03/2015. Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 14/09/2015. 69 centres dans 8 pays dont : États-Unis (43 centres), Espagne (7 centres), Canada (7 centres), Royaume-Uni (3 centres) et France (3 centres ayant inclus 1 patient).

³⁸ Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE and al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017; 389:67-76.

³⁹ Rosenberg JE, Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016; 387:1909-20.

Principaux critères d'inclusion	- Adultes (> 18 ans) - Diagnostic de carcinome urothélial du bassinet, des uretères, de la vessie ou de l'urètre, confirmé histologiquement ou cytologiquement. - Maladie métastatique ou non résécable (T4b, ou tout N+ [N2-3] ou tout M1) ; - Échantillon de tumeur disponible afin d'estimer le niveau d'expression de PD-L1 des patients. - ECOG de 0 à 2 ; - Pas de chimiothérapie préalable reçue dans le cadre du traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non opérable ; - Patients considérés comme inéligibles à un traitement par cisplatine selon les critères suivants : dégradation de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 ml/min), perte de l'audition de 25 dB, neuropathie périphérique antérieure de grade ≥ 2, ECOG de 2.
Principaux critères de non inclusion	- Métastases cérébrales actives ou non traitées ; - Traitement anticancéreux dans les 3 semaines précédant le début du traitement (excepté radiothérapie palliative) ; - Administration préalable d'agoniste du CD137 ou de thérapies de blocage du point de contrôle immunitaire.
Traitement étudié	Atezolizumab à la dose fixe de 1200 mg par voie intraveineuse (I.V.) toutes les 3 semaines jusqu'à progression radiographique de la maladie.
Critère de jugement principal	Pourcentage de réponse objective , évaluée par le comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1 et défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP). Évalué dans la population des patients traités et dans les sous-populations définies pour l'analyse en fonction du taux d'expression PD-L1 par les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) : IC 2/3 et IC 1/2/3 (cf. Annexe 1. Classification des critères PD-L1).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha : - Survie sans progression (SSP) et durée de la réponse (DR), évaluées par le comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1.1 ; - Taux de réponse objective, durée de la réponse et survie sans progression, évalués par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.
Taille de l'échantillon	Un total de 25 patients de statut PD-L1 IC 2/3 a été estimé nécessaire pour détecter une augmentation du taux de réponse objective de 30% en valeur absolue par rapport au taux historique de 10% ⁴⁰ , avec une puissance de 98% et un risque alpha bilatéral de 0,05. Sur la base d'une prévalence des IC 2/3 estimée à environ 30%, un objectif de 100 patients à inclure a été prévu.
Méthode d'analyse des résultats	Une analyse intermédiaire et une analyse principale ont été prévues au protocole, avec un seuil de risque alpha de 0,1% pour l'analyse intermédiaire et 4,9% pour l'analyse principale. Pour contrôler le risque alpha une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée pour l'analyse dans les différentes populations pour chaque analyse. L'ordre hiérarchique a été le suivant : 1) IC 2/3 (soit PD-L1 $\geq 5\%$) 2) IC 1/2/3 (soit PD-L1 $\geq 1\%$) 3) ITT Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés via la méthode de Clopper-Pearson. Aucun contrôle du risque alpha n'a été prévu pour l'analyse des critères secondaires. L'analyse principale a été effectuée après un suivi d'au moins 24 semaines du dernier patient inclus (extraction de base du 14/09/2015). <u>Principaux amendements au protocole</u> Amendement n°6 du 06/02/2015 : le critère de jugement principal est modifié et n'inclura pas le TRO évalué selon les critères RECIST 1.1 modifiés. Une analyse

⁴⁰ Taux historique de 10% estimé à partir du taux de réponse objective de 36,1% observé dans l'étude de l'Organisation européenne de la recherche et du traitement du cancer EORTC 30986 ayant inclus 238 patients dont 119 patients traités par carboplatine-gemcitabine, et du taux de réponse objective de 0% chez les patients recevant les soins de support. La pondération de la moyenne a ensuite été réalisée en fonction de la répartition attendue des patients (25% carboplatine-gemcitabine, 75% soins de supports).

dans le sous-groupe des patients IC 1/2/3 est ajoutée pour le critère de jugement principal.

Résultats :

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

Caractéristiques des patients inclus

Tableau 7 : Etude IMvigor210 - Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte 1 (inéligibles au cisplatine)

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

► **Critère de jugement principal : pourcentage de réponse objective évaluée par le comité de revue indépendant (analyses selon le seuil d'expression PD-L1)**

▪ **Analyse dans la sous population des patients IC 2/3 (PD-L1 $\geq$ 5%)**

Lors de l'analyse principale (14/09/2015) prévue au protocole, après un suivi médian de 8,5 mois, dans la sous population des patients IC 2/3 (première analyse de la séquence hiérarchique), 7 patients sur 32 ont été répondeurs, dont 1 réponse complète et 6 réponses partielles. Le pourcentage de réponse objective a été de 21,9% (IC_{95%} [9,28 ; 39,97]), soit une différence non significative en comparaison au pourcentage historique de 10% et au seuil prédéfini de 0,049.

A noter que le pourcentage de réponse historique de 10% a été choisi en prenant comme hypothèse qu'un quart des patients serait éligibles à une chimiothérapie à base de carboplatine, alors que, pour la majorité, les patients inclus étaient éligibles à une chimiothérapie à base de carboplatine.

Sur la base de cette analyse, il n'est donc pas possible de conclure à un pourcentage de réponse objective supérieur au pourcentage de réponse historique dans le sous-groupe des patients IC 2/3. La séquence hiérarchique prévue au protocole a donc été arrêtée.

07.2 Qualité de vie

7.2.1 Cancer du sein triple négatif

Dans l'étude IMpassion130, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 et du module spécifique du cancer du sein QLQ-BR23. L'évaluation était réalisée à l'inclusion, au premier jour de chaque cycle de 28 jours, puis à l'arrêt du traitement.

Dans cette étude en double-aveugle, l'analyse du temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires non hiérarchisés. Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévu au protocole. La qualité de vie a donc été évaluée de manière exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

7.2.2 Carcinome urothélial

La qualité de vie n'a pas été étudiée dans l'étude de cohorte de phase II non comparative IMvigor210.

Compte tenu du caractère ouvert et exploratoire des analyses sur la qualité de vie dans l'étude de phase III IMvigor211 chez des patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, aucune conclusion ne peut être retenue et les résultats ne sont pas détaillés dans ce document.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Cancer du sein triple négatif : étude IMpassion130

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 452 patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et 438 du groupe placebo + nab-paclitaxel (6 patients de chaque groupe n'ont pas reçu de traitement, 7 patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu au moins une dose d'atezolizumab par erreur et ont été comptabilisés dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel pour l'évaluation de la tolérance). Les données présentées correspondent aux données disponibles à la date d'analyse du 17/04/2018. A cette date, la durée médiane de suivi de l'ensemble des patients de l'étude a été d'environ 13 mois. Le profil de tolérance dans la sous-population PD-L1 $\geq$ 1% semble similaire à celui observé dans la population totale de tolérance.

Au total, 6,4% (29/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et 1,4% (6/438) du groupe placebo + nab-paclitaxel ont arrêté leur traitement par atezolizumab ou placebo à la suite

d'un événement indésirable (EI). Les EI rapportés chez plus de 1 patient du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient la neuropathie périphérique, la fatigue, l'altération de l'état général et l'augmentation des ASAT.

La fréquence des EI de grade 3 ou 4 a été de 48,7% (220/452) dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel vs 42,2% (185/438) dans le groupe placebo + nab-paclitaxel. Les principaux EI de grade 3 ou 4 ont été la neutropénie (8,2% des patients de chaque groupe), la neuropathie périphérique (5,5% et 2,7% des patients des groupes atezolizumab + nab-paclitaxel et placebo + nab-paclitaxel, respectivement), la diminution des neutrophiles (4,6% et 3,4% respectivement) et la fatigue (4% et 3,4% respectivement).

Les événements indésirables graves ont été rapportés chez 22,8% (103/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et chez 18,3% (80/438) du groupe placebo + nab-paclitaxel. Les 3 EI graves les plus fréquemment rapportés ont été d'ordre infectieux : la pneumonie (rapportée chez 10 (2,2%) et 5 (1,1%) patients des groupes atezolizumab + nab-paclitaxel et placebo + nab-paclitaxel, respectivement), l'infection urinaire (rapportée uniquement dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel chez 5 (1,1%) patients) et la pyrexie (rapportée chez 5 (1,1%) et 2 (0,5%) patients des groupes atezolizumab + nab-paclitaxel et placebo + nab-paclitaxel, respectivement). La dyspnée est un EI grave qui a été rapporté chez 5 (1,1%) patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et 2 (0,5%) patients du groupe placebo + nab-paclitaxel.

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

Tableau 8 : EI les plus fréquents (>20% dans l'un des deux groupes) - étude IMpassion130 (population de tolérance)

	Groupe atezolizumab + nab-paclitaxel N = 452 n (%)	Groupe placebo + nab-paclitaxel N = 438 n (%)
Total	449 (99,3)	429 (97,9)
Alopécie	255 (56,4)	252 (57,5)
Fatigue	211 (46,7)	196 (44,7)
Nausée	208 (46,0)	167 (38,1)
Diarrhées	147 (32,5)	150 (34,2)
Anémie	125 (27,7)	115 (26,3)
Constipation	113 (25,0)	108 (24,7)
Toux	112 (24,8)	83 (18,9)
Maux de tête	105 (23,2)	96 (21,9)
Neuropathie périphérique	98 (21,7)	97 (22,1)
Neutropénie	94 (20,8)	67 (15,3)
Baisse de l'appétit	91 (20,1)	79 (18,0)

Un total de 6 décès (1,3%) dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et 3 (0,7%) décès ont été liés à un EI. Un seul décès a été rapporté comme lié à l'atezolizumab par l'investigateur, il s'agissait d'une hépatite auto-immune.

Les EI d'intérêt particulier étaient les EI pouvant suggérer un trouble d'ordre auto-immun, comme notamment la pneumonie, la colite, les endocrinopathies, l'hépatite et la vascularite. Une fréquence plus élevée d'EI d'intérêt particulier a été rapportée dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel (57,3%, 259/452) en comparaison au groupe placebo + nab-paclitaxel (41,8 %, 183/438), notamment dûe à :

- l'éruption cutanée, rapportée chez 34,1% (154/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel vs 26,0% (114/438) des patients du groupe placebo + nab-paclitaxel ;
- l'hypothyroïdie, rapportée chez 17,3% (78/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel vs 4,3% (19/438) des patients du groupe placebo + nab-paclitaxel ;
- l'hépatite, rapportée chez 15,3% (69/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel vs 14,3% (62/438) des patients du groupe placebo + nab-paclitaxel ;
- l'hyperthyroïdie, rapportée chez 4,4% (20/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel vs 1,4% (6/438) des patients du groupe placebo + nab-paclitaxel ;

- la pneumonie, rapportée chez 3,1% (14/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel vs 0,2% (1/438) des patients du groupe placebo + nab-paclitaxel ;
- l'insuffisance surrénalienne, rapportée chez 0,9% (4/452) des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel vs aucun patient du groupe placebo + nab-paclitaxel .

Ces EI d'intérêt particulier ont été de grade 3-4 chez 7,5% et 4,3% des patients des groupes atezolizumab + nab-paclitaxel et placebo + nab-paclitaxel, respectivement et ils ont nécessité un traitement systémique par corticoïdes chez 13,1% et 6,4% des patients des groupes atezolizumab + nab-paclitaxel et placebo + nab-paclitaxel, respectivement.

7.3.1.2 Carcinome urothélial : études IMvigor211 et IMvigor210

Etude IMvigor211

La population de tolérance (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) a été de 459 patients dans le groupe atezolizumab et 443 patients dans le groupe chimiothérapie. Au 13/03/2017 (analyse principale), le suivi médian a été de 17,3 mois.

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

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

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

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

Etude IMvigor210 non comparative – cohorte 1

La population de tolérance (patients ayant reçu au moins une dose de traitement par atezolizumab) a été de 119 patients en première ligne de traitement (cohorte 1). Au 04/07/2016 (analyse de suivi), le suivi médian était de 17,2 mois.

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 114/119 patients (95,8%). Les EI les plus fréquents (> 10%) ont été notamment : la fatigue (45%), les diarrhées (21,8%), les nausées (21,8%) et la diminution de l'appétit (23,5%).

La fréquence d'arrêt de traitement pour EI a été de 7,6%.

Au moins un EI de grade 3 à 4 a été observé chez 45,4% des patients et l'incidence des EI graves a été de 37,8%.

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

Dans l'étude IMvigor211, l'incidence des effets indésirables d'origine immunologique a été de 10% dans le groupe atezolizumab et de 6,3% dans le groupe chimiothérapie. Les plus fréquents ont été notamment, dans le groupe atezolizumab par rapport à la chimiothérapie : les éruptions cutanées (2,0% versus 0,7%), les colites (1,1% versus 0%), les pneumopathies inflammatoires (1,1% versus 0,2%) et les hypothyroïdies (0,7% versus 0%).

Dans l'étude IMvigor210, une hypothyroïdie a été rapportée chez 7,6% des patients de la cohorte 1.

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

Tableau 9 : Liste des risques importants et informations manquantes - PGR TECENTRIQ 2019 Version 9.1

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

7.3.1 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR soumis par le laboratoire couvre la période du 18 novembre 2018 au 17 mai 2019. Au cours de cette période, 15 nouveaux signaux de tolérance ont été détectés. Parmi ces nouveaux signaux, 13 ont été réfutés (données disponibles ne permettant pas de mettre en évidence une relation de cause à effet entre l'EI et l'atezolizumab) ou clôturés parmi lesquels la myosite d'origine immunologique qui a fait l'objet d'un ajout dans les risques importants identifiés et l'anaphylaxie d'un ajout dans la rubrique 4.8 du RCP. Deux signaux sont encore en cours d'évaluation :

- activation systémique du système immunitaire (requête de l'ANSM) et
- décès dans l'étude GO29695 (4 décès survenus au cours de cette étude dans le myélome multiple en monothérapie ou en association).

7.3.2 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP (rubrique 4.8).

« 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 (15,1 %), asthénie (14,5 %), arthralgie (13,9 %), douleurs musculo-squelettiques (13,1 %), 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 2088 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : fatigue (34,8 %), nausées (34,6 %), éruption cutanée (30,4 %), neuropathie périphérique (28,4 %), diarrhées (27,6 %), anémie (27,1 %), constipation (25,0 %), neutropénie (24,4 %), diminution de l'appétit (23,1 %) et arthralgie (21,3 %).»

Il est également décrit, dans la rubrique 4.8 du RCP, les effets indésirables d'intérêt particulier ci-dessous. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites aux rubriques 4.2 et 4.4. du RCP :

- Pneumopathie d'origine immunologique
- Hépatite d'origine immunologique

- Colite d'origine immunologique
- Endocrinopathies d'origine immunologique
- Méningo-encéphalite d'origine immunologique
- Neuropathies d'origine immunologique
- Syndrome myasthénique
- Pancréatite d'origine immunologique
- Myocardite d'origine immunologique
- Néphrite d'origine immunologique
- Myosite d'origine immunologique

7.3.3 Autres informations

Le laboratoire a fourni des publications en rapport avec les données de tolérance des inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité^{41,42,43,44}. Elles ne seront pas détaillées dans le présent avis dans la mesure où il s'agit de données non spécifiques de l'atezolizumab.

07.4 Données d'utilisation

7.4.1 Cancer du sein triple négatif

Concernant l'ATU de cohorte de TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg octroyée par l'ANSM « en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résécable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique »⁴⁵, le laboratoire indique que le premier rapport sera disponible en mai 2020. Aucune donnée sur les patients traités dans le cadre de l'ATU n'est donc disponible à la date de cette évaluation.

7.4.2 Carcinome urothélial

Entre le 28 septembre 2016 et le 21 septembre 2017, l'ANSM a octroyé des ATU nominatives à 682 patients dans le traitement en monothérapie du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont 66 patients non éligibles à un traitement par cisplatine et 616 patients précédemment traités par sels de platine. Les instaurations de traitement en ATU nominatives ont été suspendues par l'ANSM suite à l'annonce des résultats négatifs de l'étude de phase III IMvigor211, seuls les renouvellements ont été autorisés⁴⁶.

Une ATU de cohorte chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitement (en 3^{ème} ligne donc), et ayant un score ECOG de 0 ou 1 avait été validée par l'ANSM en mars 2017 mais a également été suspendue suite à l'annonce des résultats négatifs de l'étude de phase III IMvigor211⁴⁶. Aucun patient n'a été inclus dans cette ATU de cohorte.

⁴¹ 4.Tieu, A. et al. Les événements indésirables hématologiques liés à l'immunité avec les inhibiteurs de checkpoint immunitaire, une revue complète comme base de guide de pratique clinique. *Hématologie* 24, 183–193 (2018).

⁴² Brahmer, J. R. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 36, 1714–1768 (2018).

⁴³ Sarradin, V. et al. Inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité : toxicités dermatologiques, digestives, rénales, cardiologiques, neurologiques et toxicités rares. *Lett. Pharmacol.* 2, (2017).

⁴⁴ Bonigen, J. et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 31, e254–e257 (2017).

⁴⁵ ANSM. ATEZOLIZUMAB 840mg. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/ATEZOLIZUMAB-840-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [accédé le 25/11/2019]

⁴⁶ ANSM. Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°9. Compte rendu de la séance du 01/06/2017. Accessible à l'adresse :

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0d4c5e946c9e7d2c3bec96751dbdec4.pdf

07.5 Programme d'études

7.5.1 Cancer du sein triple négatif

Dans le cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique, deux études sont en cours actuellement :

- au stade avancé (dans la même ligne de traitement que celle faisant l'objet du présent avis) : IMpassion131, étude de phase III comparant l'association atezolizumab + paclitaxel versus placebo + paclitaxel dans le cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique non préalablement traité chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1. Les résultats sont attendus au second semestre 2021. Le laboratoire souhaiterait, à l'issue de cette étude, déposer une nouvelle demande d'extension d'indication auprès de l'EMA pour l'association atezolizumab + paclitaxel.

Suite à des avis scientifiques nationaux sollicités en 2015 par le laboratoire et faisant l'objet de critiques du nab-paclitaxel comme choix du comparateur de l'étude IMpassion130, l'étude IMpassion131 (similaire à l'étude IMpassion130 en termes de critères d'inclusion) a débuté en août 2017, soit 2 ans après l'étude IMpassion130^{5,47}.

- au stade précoce : IMpassion132, étude de phase III comparant l'association atezolizumab + gemcitabine et capécitabine ou carboplatine versus placebo + gemcitabine et capécitabine ou carboplatine dans le cancer du sein triple négatif en rechute précoce. Les résultats sont attendus au premier semestre 2021.

7.5.2 Carcinome urothélial

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

- une étude d'efficacité post-autorisation (étude IMvigor 130), dont les résultats doivent être soumis à l'EMA avant juillet 2021 : étude de phase III évaluant l'efficacité d'atezolizumab en monothérapie versus atezolizumab ou placebo en association aux schémas carboplatine/gemcitabine ou cisplatine/gemcitabine chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, quel que soit l'éligibilité à un traitement à base de cisplatine (1^{ère} ligne « complète ») ;

Des résultats préliminaires issus de cette étude ont montré une survie diminuée avec TECENTRIQ en monothérapie comparé à une chimiothérapie à base de platine chez des patients dont les tumeurs ont une faible expression PD-L1 (< 5 %). En conséquence, l'indication de TECENTRIQ en 1^{ère} ligne d'un carcinome urothélial chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine a été restreinte aux patients ayant une tumeur avec expression élevée de PD-L1 (expression PD-L1 ≥ 5%, soit IC 2/3 ; rectificatif d'AMM du 31/05/2018)^{48,49}.

- une étude de phase III (étude IMvigor010) évaluant l'efficacité d'atezolizumab en monothérapie versus observation chez les patients ayant un carcinome urothélial avec haut risque d'infiltration musculaire post-résection chirurgicale et naïfs de chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine (résultats attendus en 2022).
- une étude observationnelle visant à évaluer l'efficacité du matériel éducatif destiné aux médecins concernant le risque d'effets indésirables d'origine immunologique et les réactions liées à la perfusion (résultats attendus en décembre 2022).
- les résultats de l'analyse finale des études pivots IMvigor210 et IMvigor211 devaient être soumis à l'EMA en tant que mesure post-autorisation (au premier semestre 2019).

⁴⁷ Clinical trial.gov. A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (IMpassion131)

⁴⁸ EMA. Assessment report TECENTRIQ. EMA/387407/2018

⁴⁹ ANSM. Tecentriq (atezolizumab) : Restriction d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine - Lettre aux professionnels de santé (10/07/2018)

07.6 Résumé & discussion

7.6.1 Cancer du sein triple négatif

La demande d'inscription de TECENTRIQ 840 mg (atezolizumab) dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique repose sur les résultats d'une étude pivot (IMpassion130) de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel en comparaison au nab-paclitaxel seul en termes de survie sans progression et de survie globale dans la population ITT et dans la sous-population des patients dont les tumeurs ont un taux d'expression PD-L1 $\geq 1\%$.

► Efficacité

L'étude IMpassion130 a inclus 902 patients (451 patients dans chaque groupe) ayant un cancer du sein triple négatif, localement avancé ou métastatique n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de thérapie ciblée au stade avancé ou métastatique. Plus de la moitié des femmes (60%) étaient ménopausées. Environ 40% des patients de l'étude (369 patients) avait une tumeur exprimant PD-L1. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être éligibles à une monothérapie par taxane (c.a.d. absence de progression clinique rapide, de métastases viscérales menaçant le pronostic vital, ou de besoin d'un contrôle rapide de la maladie ou des symptômes), ce qui ne permettait pas d'inclure les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic. A noter que cette restriction ne figure pas dans le libellé d'AMM. De plus, selon les critères d'inclusion, les patients pouvaient avoir reçu une chimiothérapie antérieure adjuvante ou néoadjuvante seulement si le traitement était terminé plus de 12 mois avant la randomisation. Les patients en rechute précoce ne pouvaient donc pas être inclus et les résultats de l'étude ne peuvent donc pas être transposés aux patientes en rechute précoce en pratique courante.

La supériorité de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel versus placebo + nab-paclitaxel a été démontrée en termes de survie sans progression (SSP, critère de jugement principal évalué par l'investigateur) dans les deux populations d'analyse (ITT et PD-L1 $\geq 1\%$). Dans la population ITT, la médiane de SSP a été de 7,16 mois dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel versus 5,49 mois dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de +1,67 mois en faveur de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel, HR = 0,80 ; IC_{95%} [0,69 ; 0,92], p=0,0025, inférieur au seuil α fixé à 0,005. Dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$, la médiane de SSP a été de 7,46 mois dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel versus 4,96 mois dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de +2,50 mois en faveur de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel, HR = 0,62 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,78], p<0,0001, inférieur au seuil $\alpha=0,005$.

En revanche, la supériorité de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel n'a à ce jour pas été démontrée sur la survie globale (SG, critère de jugement principal). Lors de la deuxième analyse intermédiaire réalisée sur la population ITT, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes : la médiane de la SG a été de 20,99 mois dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel versus 18,73 mois dans le groupe contrôle, HR = 0,86 ; IC_{95%} [0,72 ; 1,02], NS. Compte tenu de ce résultat et du fait que les analyses de la SG en populations ITT et PD-L1 étaient hiérarchisées, les tests prévus sur la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$ deviennent exploratoires. Les résultats de l'analyse finale de la survie globale sont attendus pour juillet 2020.

La supériorité de l'ajout de l'atezolizumab au nab-paclitaxel par rapport au nab-paclitaxel seul n'a pas été démontrée sur le pourcentage de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé, évalué par l'investigateur) dans les populations ITT et PD-L1 $\geq 1\%$ (population ITT : OR=1,52 ; IC_{95%} [1,16 ; 1,97] ; NS ; population PD-L1 $\geq 1\%$: OR=1,95 ; IC_{95%} [1,29 ; 2,98] ; NS).

Dans cette étude en double-aveugle, aucune conclusion ne peut être tirée des données de qualité de vie. Ce critère faisait partie des critères de jugement secondaires exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

► Tolérance

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été plus importante dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel que dans le groupe placebo + nab-paclitaxel (6,4% versus 1,4%, respectivement). Celle des événements indésirables de grade 3 ou 4 a été de 49% dans le

groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et de 42% dans le groupe nab-paclitaxel seul. La neuropathie périphérique et la neutropénie sont les EI de grade 3 ou 4 qui ont été les plus fréquemment rapportés.

Les événements indésirables d'origine immunologique sont des risques importants identifiés de TECENTRIQ (atezolizumab). Ils sont survenus chez 57% des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel et 42% des patients du groupe nab-paclitaxel seul. L'éruption cutanée, les hypothyroïdies et les hépatites sont ceux qui ont été le plus fréquemment rapportés (chacun d'eux ont été rapportés chez plus de 15% des patients du groupe atezolizumab + nab-paclitaxel). Chez 7,5% et 4,3% des patients des groupes atezolizumab + nab-paclitaxel et nab-paclitaxel seul respectivement, ces événements indésirables d'origine immunologique ont été de grade 3 ou 4. Un cas d'hépatite d'origine immunologique, considéré lié à l'atezolizumab par l'investigateur, a provoqué le décès d'un patient de l'étude.

■ Discussion

La Commission considère que le choix du comparateur dans cette étude, le nab-paclitaxel, n'est pas pertinent pour les raisons suivantes : il ne dispose d'une indication validée par l'AMM qu'en 2^{ème} ligne et plus du traitement du cancer du sein métastatique et n'est pas cité dans les recommandations européennes et françaises en traitement de 1^{ère} ligne (cf. 05. Comparateurs cliniquement pertinents). L'intérêt thérapeutique de l'association TECENTRIQ (atezolizumab) + nab-paclitaxel n'est pas démontré par rapport aux traitements actuellement utilisés en 1^{ère} ligne métastatique. Il convient de souligner qu'une étude de phase III, comparant l'ajout de l'atezolizumab à un comparateur cliniquement pertinent, le paclitaxel, soit l'association atezolizumab + paclitaxel versus placebo + paclitaxel est en cours dans le cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 et dans la même ligne de traitement (soit en 1^{ère} ligne au stade avancé) que celle concernée par le présent avis (cf. 07.5 Programme d'études) ;

Par ailleurs, il convient de noter que :

- le gain sur la survie sans progression est modeste (+2,50 mois dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$ retenue par l'AMM),
- à ce jour, aucun gain sur la survie globale (critère de jugement principal avec répartition du risque alpha) n'a été démontré lors des deux analyses intermédiaires dans la population ITT, rendant les analyses dans la population PD-L1 $\geq 1\%$ exploratoires du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique prévue par le plan d'analyse statistique. L'analyse finale est attendue en juillet 2020. Dans cette attente, aucune conclusion à valeur démonstrative ne peut être retenue à ce jour sur la survie globale, y compris dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$;

Au total, compte tenu des données disponibles démontrant une supériorité modeste en termes de survie sans progression de TECENTRIQ (atezolizumab) associé au nab-paclitaxel versus le nab-paclitaxel, comparateur jugé non pertinent par la Commission en 1^{ère} ligne du cancer du sein avancé, l'impact de cette association sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est pas démontré par rapport à la prise en charge actuelle en France.

En conséquence, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert.

7.6.2 Carcinome urothélial

► Efficacité

L'évaluation de l'atezolizumab en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique repose principalement sur les données disponibles avec la présentation de TECENTRIQ dosée à 1200 mg :

- en 2^{ème} ligne après une chimiothérapie antérieure à base de platine : une étude de phase III (IMvigor211), randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine) ayant évalué l'efficacité de l'atezolizumab en termes de survie globale ;
- en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles au cisplatine : la cohorte 1 d'une étude de phase II (IMvigor210) non comparative, ayant évalué l'efficacité de l'atezolizumab en termes de pourcentage de réponse objective chez des patients ayant un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique inéligibles à un traitement par cisplatine, quel que soit le seuil d'expression PD-L1 (tandis que l'indication de l'AMM est restreinte aux patients dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$).

Les protocoles de ces deux études prévoyaient une analyse séquentielle hiérarchique du critère de jugement principal (taux de réponse objective pour l'étude IMvigor210 et survie globale pour l'étude IMvigor211) selon le taux d'expression tumorale des marqueurs PD-L1 dans l'ordre suivant :

1. patients IC 2/3 (expression PD-L1 $\geq 5\%$)
2. patients IC 1/2/3 (expression PD-L1 $\geq 1\%$)
3. population totale (ITT)

L'étude IMvigor211 a inclus 931 patients après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, dont 464 patients dans le groupe chimiothérapie et 467 patients dans le groupe atezolizumab. Lors de l'analyse principale, après un suivi médian de 17,3 mois, la médiane de survie globale dans le premier sous-groupe testé (patients IC 2/3) a été de 11,1 mois dans le groupe atezolizumab (IC_{95%} [8,6 ; 15,5]) et 10,6 mois dans le groupe chimiothérapie (IC_{95%} [8,4 ; 12,2]) (HR= 0,87, IC_{95%} [0,63 ; 1,21], p = 0,4134, supérieur au seuil prédéfini de 0,05, NS).

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

La cohorte 1 de l'étude IMvigor210 a inclus 123 patients inéligibles à un traitement par cisplatine. Dans cette cohorte, lors de l'analyse principale, après un suivi médian de 8,5 mois, le taux de réponse objective dans le premier sous-groupe testé (patients IC 2/3, correspondant au seuil PD-L1 $\geq 1\%$ retenu par l'AMM suite au rectificatif du 31/05/2018) a été de 21,9% (IC_{95%} [9,28 ; 39,97], p=0,0717 par rapport au taux historique de 10%, supérieur au seuil prédéfini de 0,049, NS). La séquence hiérarchique prévue au protocole a donc été arrêtée et l'étude est non conclusive.

A noter qu'une étude de phase III post-autorisation est actuellement en cours dans le traitement de 1^{ère} ligne du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (étude IMvigor 130, cf 07.5 Programme d'études). Des résultats préliminaires issus de cette étude ont montré une survie diminuée avec TECENTRIQ en monothérapie comparé à une chimiothérapie à base de platine chez des patients dont les tumeurs présentent une faible expression PD-L1 ($< 5\%$). En conséquence, l'indication de TECENTRIQ en 1^{ère} ligne d'un carcinome urothélial chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine a été restreinte aux patients ayant une tumeur avec expression élevée de PD-L1 (expression PD-L1 $\geq 5\%$, soit IC 2/3 ; rectificatif d'AMM du 31/05/2018)^{48,49}.

Aucune étude n'a été réalisée dans cette indication avec la spécialité TECENTRIQ dosée à 840 mg, objet de la présente évaluation. Néanmoins, les analyses de modélisations de l'exposition et de la relation dose/effet ont montré que les données de pharmacocinétiques, d'efficacité et de tolérance de l'atezolizumab administré à 840 mg selon la posologie d'AMM et de l'atezolizumab administré à 1200 mg selon la posologie d'AMM étaient comparables^{6,7}.

► Tolérance

Le profil de tolérance est semblable à celui des autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Les événements indésirables les plus fréquents sous atezolizumab en deuxième ligne de traitement ont été notamment : la fatigue (28,1%), la fièvre (22,2%), les diarrhées (20,3%) et le prurit (13,7%). Les arrêts de traitement pour EI ont été moins nombreux dans le groupe atezolizumab (7,6%) que dans le groupe chimiothérapie (17,6%). L'incidence des EI graves a été similaire dans les deux groupes (autour de 40%). Les effets indésirables d'origine immunologique (notamment hypothyroïdie, hyperthyroïdie, pneumopathie inflammatoire et réactions liées à la perfusion) ont été plus nombreux dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe chimiothérapie (10% versus 6,3%). Les risques importants identifiés au PGR sont les effets indésirables d'origine immunologique et les réactions liées à la perfusion (cf. paragraphe 7.3.2).

► Discussion

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

- d'une étude de phase III démontrant l'absence de bénéfice en termes de survie par rapport à la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine,
- d'une étude de cohorte de phase II, non comparative, ne permettant pas de démontrer le bénéfice de TECENTRIQ en première ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine avec une expression PD-L1 $\geq 5\%$, notamment en termes de survie par rapport à la chimiothérapie à base de carboplatine, alors que cette comparaison était réalisable ;

en l'état actuel du dossier, il n'est pas attendu d'impact de TECENTRIQ (atezolizumab) sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est pas non plus démontré à ce jour.

En conséquence, TECENTRIQ (atezolizumab) n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert dans le traitement du carcinome urothélial avancé.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Cancer du sein triple négatif

En l'absence de traitement ayant spécifiquement démontré son intérêt avec un niveau de preuve optimal dans le traitement du cancer du sein triple négatif, les patients sont actuellement traités selon les recommandations de traitement du cancer du sein HER2 négatif. Au stade avancé, la prise en charge repose essentiellement sur la mono-chimiothérapie séquentielle avec, en 1^{ère} ligne, les anthracyclines et taxanes (docétaxel ou paclitaxel) pour les patientes naïves de ces traitements. L'utilisation des sels de platine recommandés dans le traitement au stade avancé du cancer du sein triple négatif après traitement par un taxane ou une anthracycline^{15,16,17}, pourra être discutée en traitement de 1^{ère} ligne métastatique, notamment en cas de mutation des gènes BRCA.

La polychimiothérapie est une alternative décidée au cas par cas et réservée pour les cas de cancers avec facteurs de mauvais pronostic (progression rapide de la tumeur, métastases viscérales ou besoin de contrôle rapide des symptômes ou de la maladie).

Dans les dernières recommandations NCCN, l'association atezolizumab + nab-paclitaxel est mentionnée parmi les traitements recommandés (en catégorie de niveau de preuve 2A) pour la prise en charge du cancer du sein triple négatif au stade localement avancé non résécable ou métastatique et en cas d'expression PD-L1 $\geq 1\%$ ¹⁵.

Place de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein triple négatif :

Compte tenu de l'impossibilité de déterminer le bénéfice clinique de l'association de TECENTRIQ (atezolizumab) au nab-paclitaxel au regard de la prise en charge actuelle en France faute de disposer d'une comparaison pertinente, la place de cette association dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie. Par conséquent, la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel n'a pas de place dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique chez les patients ayant une tumeur avec

expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

08.2 Carcinome urothélial

En première ligne, le traitement des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine, avec notamment, pour les patients éligibles au cisplatine, les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine) ou MVAC-HD [MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) associé à du G-CSF], ou encore MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine)^{21,22,23}.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement en première ligne du stade métastatique dépend des caractéristiques du patient (notamment de sa fonction rénale et de son statut ECOG). La chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment le protocole associant carboplatine et gemcitabine). En cas de cancer exprimant PD-L1, le pembrolizumab (KEYTRUDA) et l'atezolizumab (TECENTRIQ) disposent d'une AMM mais ne sont pas prise en charge en France (en l'absence de demande de remboursement sollicitée par les laboratoires^{3,24}). D'autres options de traitement sont l'association paclitaxel et gemcitabine ou les mono-chimiothérapies à base de taxanes ou de gemcitabine^{21,22,25}.

En 2^{ème} ligne après traitement par sels de platine, les immunothérapies telles que le pembrolizumab (KEYTRUDA), l'atezolizumab (TECENTRIQ) et le nivolumab (OPDIVO) disposent d'une AMM. Néanmoins, seul le pembrolizumab (KEYTRUDA) est à ce jour pris en charge (SMR important et ASMR IV octroyés par la commission de la Transparence²⁶). La commission de la Transparence a considéré que le pembrolizumab est l'option thérapeutique à privilégier en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne bien que le risque plus élevé de décès précoce sous pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en considération²⁶. Pour les patients pour lesquels une immunothérapie ne peut être envisagée, une chimiothérapie est recommandée. La vinflunine (JAVLOR) possède une AMM à ce stade de la maladie en cas de carcinome urothélial à cellules transitionnelles, et d'autres chimiothérapies pourront être utilisées hors AMM (paclitaxel, docétaxel, gemcitabine)^{21,22,27}.

Place de TECENTRIQ (atezolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel du dossier et compte tenu

- des résultats non significatifs sur la survie globale versus la chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie dans une étude de phase III,
- de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, alors que cette comparaison était possible, en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 5 %,

la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

08.3 CBNPC

Se reporter à l'avis du 30 mai 2018 de la commission de la Transparence² relatif à la spécialité TECENTRIQ 1200 mg.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Cancer du sein triple négatif

► Le cancer du sein triple négatif, au stade localement avancé non résécable ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du sein triple négatif à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel est mal établi en l'état actuel des données fondées sur une comparaison au nab-paclitaxel seul alors que ce taxane n'a pas d'AMM en 1^{ère} ligne du cancer du sein avancé et qu'il n'est pas considéré comme étant un comparateur cliniquement pertinent au regard de la prise en charge actuelle en France à cette ligne de traitement (cf. Rubrique 05 du présent avis). Par conséquent, le bénéfice clinique de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel dans la prise en charge actuelle en France ne peut être déterminé à partir des données comparatives issues de l'étude IMpassion130 dans laquelle un gain modeste sur la médiane de survie sans progression a été démontré (+2,50 mois par rapport au nab-paclitaxel seul dans la sous-population PD-L1 $\geq$ 1% retenue par l'AMM) et sans impact démontré à ce jour sur la survie globale (en ITT et dans la sous-population PD-L1 $\geq$ 1%).

► Il existe des alternatives thérapeutiques en première ligne du cancer du sein avancé bien que ne disposant pas d'une AMM spécifiquement en cas de statut triple négatif (RH-/HER2-)

► TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique chez les patients ayant une tumeur avec expression de PD-L1 $\geq$ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique (cf. 08.1 Place dans la stratégie thérapeutique).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du sein triple négatif au stade localement avancé non résécable ou métastatique et de son incidence,
- du besoin médical mal couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié (pas d'impact à ce jour démontré sur la mortalité ou sur la qualité de vie des patients),
- 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 robustes sur la qualité de vie,

TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM, dans l'attente de données comparatives à la prise en charge actuelle en France (notamment comparatives versus paclitaxel).

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

9.1.2 Carcinome urothélial

► Le carcinome urothélial est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

- Le rapport efficacité/effets indésirables de TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie est :
 - mal établi en 2^{ème} ligne après une chimiothérapie à base de platine en raison du caractère non concluant de l'étude de phase III (IMvigor211) versus la chimiothérapie sur le critère de jugement principal, la survie globale (cf. 07.6.2 Résumé & discussion) ;
 - mal établi en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 5 % faute de donnée comparative versus un comparateur cliniquement pertinent.
- Il existe des alternatives médicamenteuses en première ligne de traitement chez les patients inéligibles à un traitement à base de cisplatine et en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- En l'état actuel du dossier, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. 08.2 Place dans la stratégie thérapeutique).

► **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité du carcinome urothélial, en particulier au stade localement avancé non résécable ou métastatique,
 - de la faible incidence de la maladie,
 - du besoin médical partiellement couvert en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et en 2^{ème} ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine,
 - de l'absence d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité attendu, au regard de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 5 % et de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie par rapport à la chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine dans une étude de phase III (IMvigor211),
 - de l'absence de donnée de qualité de vie en 1^{ère} ligne de traitement et l'impossibilité de tirer de conclusion en raison du caractère ouvert de l'étude pivot en 2^{ème} ligne de traitement,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,
- TECENTRIQ (atezolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

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

9.1.3 CBNPC

Conformément à l'avis rendu le 30 mai 2018 pour la spécialité TECENTRIQ 1200 mg dans cette même indication², la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ 840 mg est :

- **important** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée ;
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les

patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure ».

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Cancer du sein triple négatif

Sans objet

9.2.2 Carcinome urothélial

Sans objet

9.2.3 CBNPC

► Dans l'indication de l'AMM à l'exception du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+)

La spécialité TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité TECENTRIQ 1200 mg déjà inscrite.

► Dans le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+)

Sans objet

09.3 Population cible

9.3.1 Cancer du sein triple négatif

Sans objet

9.3.2 Carcinome urothélial

Sans objet

9.3.3 CBNPC

Se reporter à l'avis du 30 mai 2018 de la commission de la Transparence² relatif à la spécialité TECENTRIQ 1200 mg.

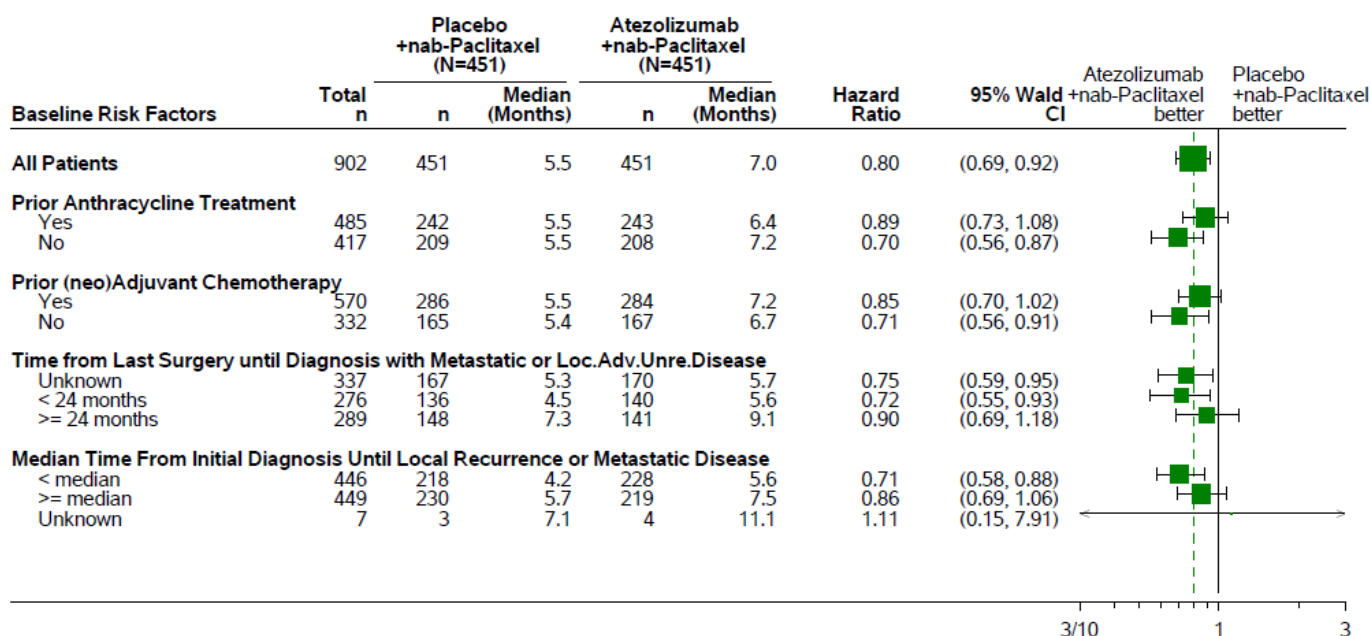
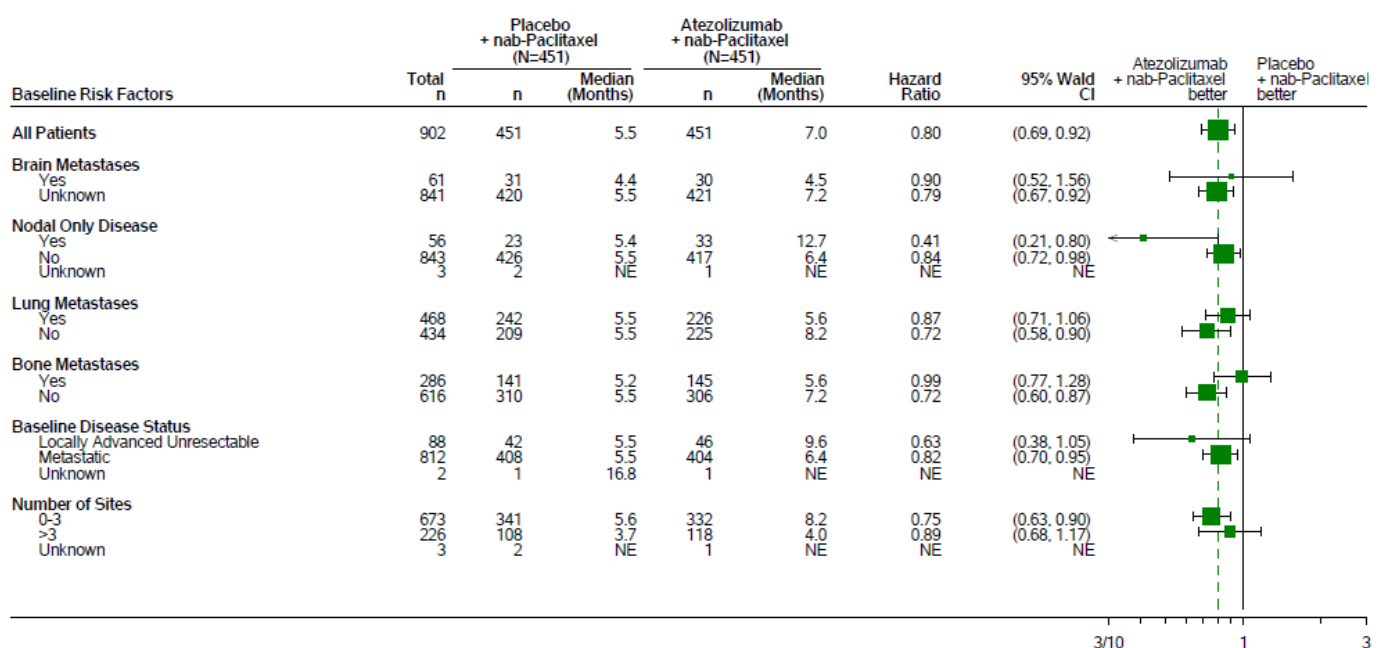
Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 mars 2020 Date d'adoption : 20 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (cancer du sein triple négatif) Association de patients Les Zuros (carcinome urothélial)
Présentations concernées	<u>TECENTRIO 840 mg, solution à diluer pour perfusion</u> B/1 flacon (CIP : 34009 550 678 9 4)
Demandeur	ROCHE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2019 Ce médicament fait l'objet d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	L01XC32

Annexe 1 : Classification des critères PD-L1 – études IMpassion130, IMvigor210 et IMvigor211

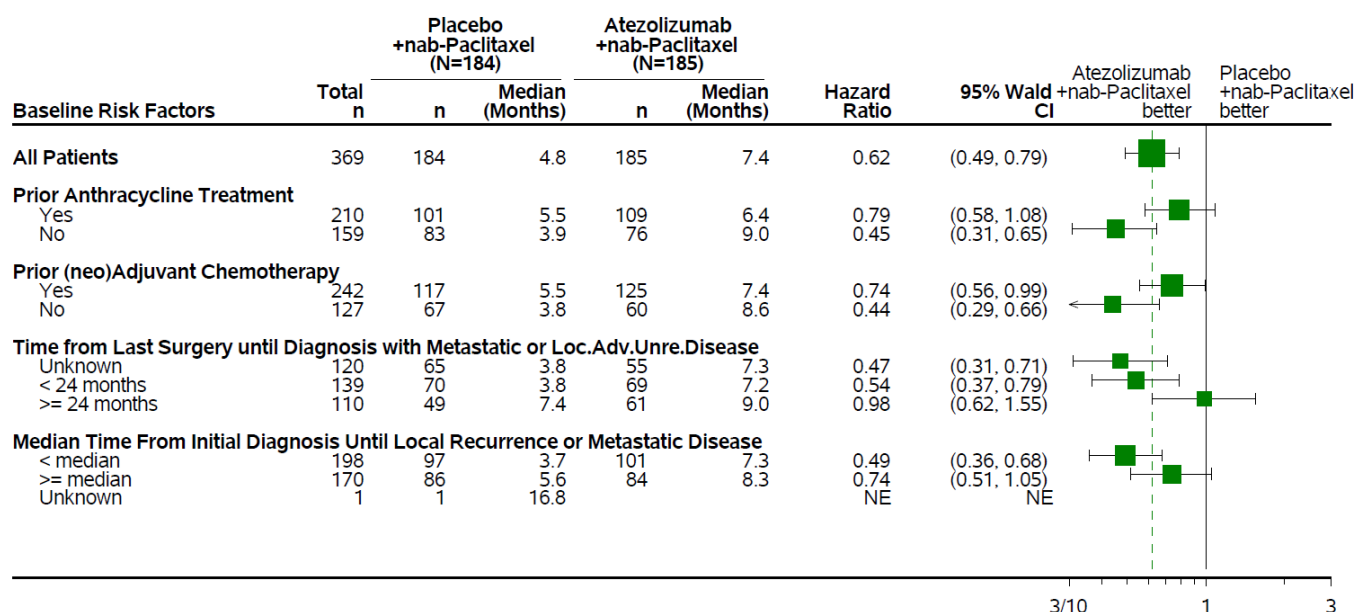
Description des critères par immunohistochimie	Niveau d'expression PD-L1
Pas d'expression PD-L1 OU < 1% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) est constituée d'IC (cellules immunitaires infiltrant la tumeur) exprimant PD-L1	IC0
Entre ≥1% et <5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) est constituée d'IC (cellules immunitaires infiltrant la tumeur) exprimant PD-L1	IC1
Entre ≥5% et <10% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) est constituée d'IC (cellules immunitaires infiltrant la tumeur) exprimant PD-L1	IC2
≥10% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) est constituée d'IC (cellules immunitaires infiltrant la tumeur) exprimant PD-L1	IC3
≥5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) est constituée d'IC (cellules immunitaires infiltrant la tumeur) exprimant PD-L1	IC2/3
≥1% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) est constituée d'IC (cellules immunitaires infiltrant la tumeur) exprimant PD-L1	IC1/2/3

Annexe 2 : Résultats des analyses en sous-groupes de la SSP en population ITT – Analyses au 17/04/2018 – étude IMpassion130

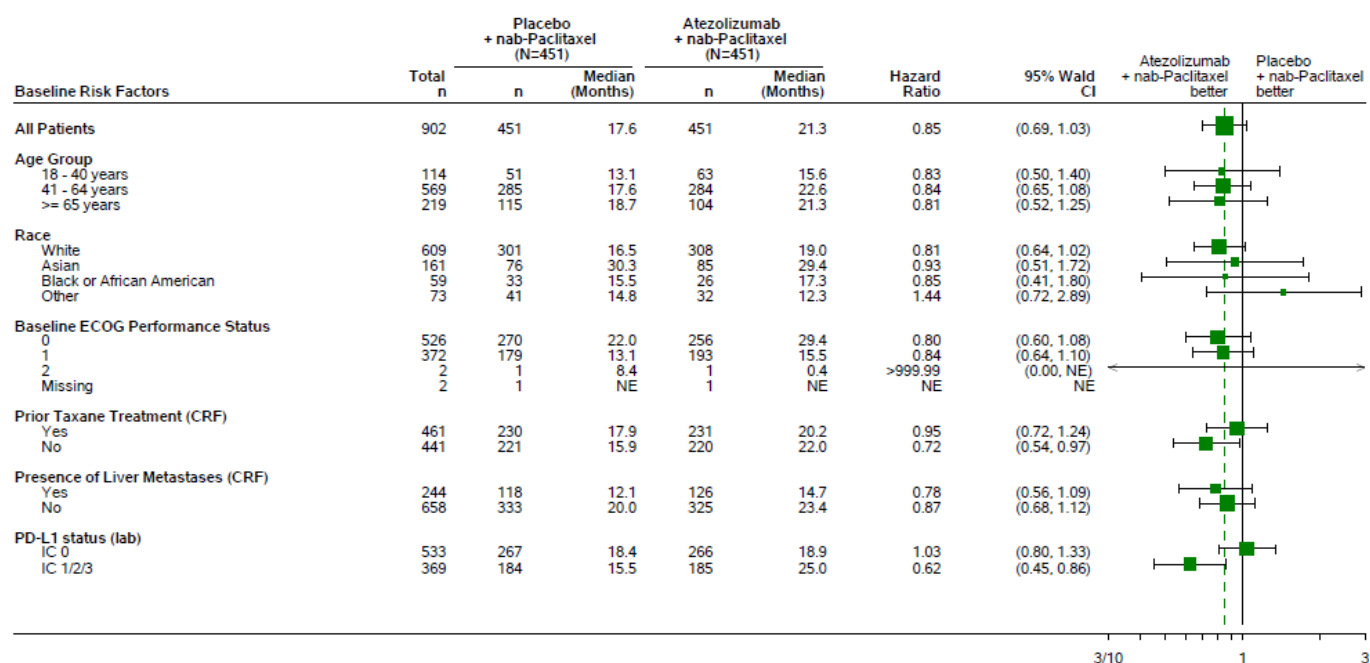
Baseline Risk Factors	Total n	Placebo + nab-Paclitaxel (N=451) n	Median (Months)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N=451) n	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI	Atezolizumab + nab-Paclitaxel better	Placebo + nab-Paclitaxel better
All Patients	902	451	5.5	451	7.0	0.80	(0.69, 0.92)		
Age Group									
18 - 40 years	114	51	3.6	63	3.7	0.79	(0.53, 1.16)		
41 - 64 years	569	285	5.4	284	6.5	0.83	(0.69, 1.00)		
≥ 65 years	219	115	5.7	104	9.1	0.67	(0.49, 0.92)		
Race									
White	609	301	5.5	308	7.2	0.76	(0.64, 0.91)		
Asian	161	76	5.5	85	7.2	0.76	(0.54, 1.08)		
Black or African American	59	33	3.9	26	6.8	0.80	(0.44, 1.45)		
Other	73	41	5.6	32	4.6	1.29	(0.78, 2.14)		
Baseline ECOG Performance Status									
0	526	270	5.7	256	7.4	0.77	(0.63, 0.94)		
1	372	179	4.0	193	5.6	0.81	(0.65, 1.02)		
2	2	1	3.8	1	0.4	>999.99	(0.00, NE)		
Missing	2	1	5.5	1	NE	NE	NE		
Prior Taxane Treatment (CRF)									
Yes	461	230	5.4	231	5.7	0.78	(0.64, 0.96)		
No	441	221	5.5	220	7.2	0.81	(0.65, 1.00)		
Presence of Liver Metastases (CRF)									
Yes	244	118	3.7	126	5.3	0.79	(0.60, 1.03)		
No	658	333	5.6	325	7.5	0.78	(0.65, 0.93)		
PD-L1 status (lab)									
IC 0	533	267	5.6	266	5.6	0.96	(0.79, 1.16)		
IC 1/2/3	369	184	4.8	185	7.4	0.62	(0.49, 0.79)		

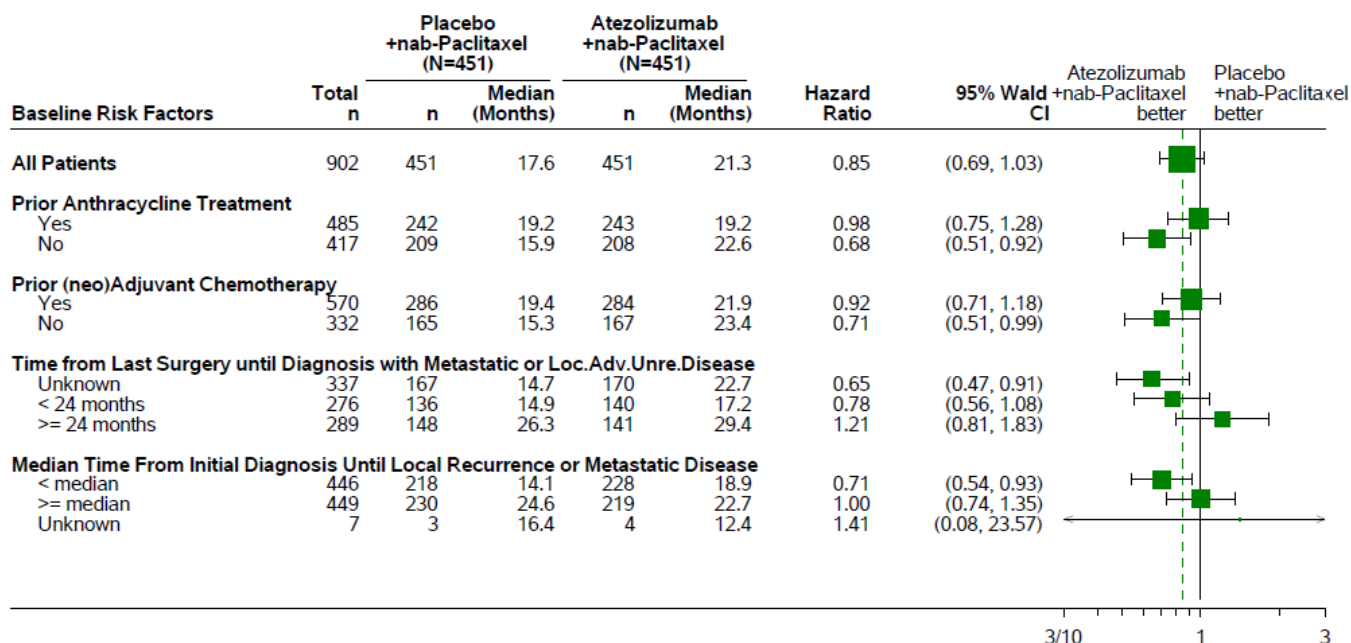
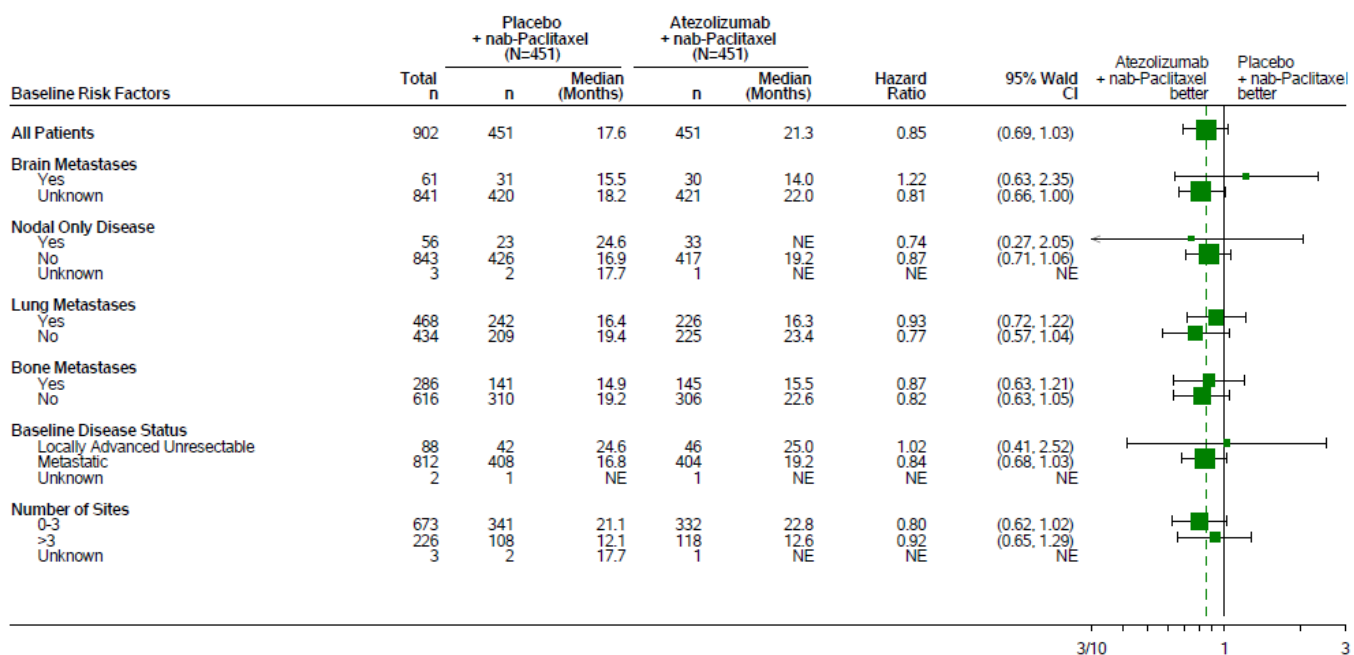


Annexe 3 : Résultats des analyses en sous-groupes de la SSP en population PD-L1 – Analyses au 17/04/2018



Annexe 4 : Résultats des analyses en sous-groupe sur la survie globale en population ITT – Analyses au 17/04/2018 – étude IMPassion130





Annexe 5 : Résultats de l'analyse exploratoire de la survie globale dans la population PD-L1 ≥ 1% (critère de jugement principal) – analyses intermédiaires – étude IMpassion130

Traitements	Atezolizumab + nab-paclitaxel N = 185	Placebo + nab-paclitaxel N = 184
Analyse intermédiaire exploratoire du 17/04/2018		
SG médiane	25,03 mois	15,47 mois
HR	HR = 0,62 ; IC95% [0,45 ; 0,86]	
Delta	+ 9,56 mois	
Analyse intermédiaire exploratoire du 02/01/2019		
SG médiane	25,03 mois	17,97 mois
HR	HR = 0,71 ; IC _{95%} [0,54 ; 0,94]	
Delta	+ 7,06 mois	

Annexe 6 : Résultats des analyses exploratoires de la durée de réponse (DOR, critère de jugement secondaire) – étude IMpassion130

A la date du 17/04/2018, dans la population ITT, la durée de réponse médiane a été de 7,39 mois (IC_{95%} [6,90 – 9,00]) dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel versus 5,62 mois (IC_{95%} [5,52 – 6,93]) dans le groupe contrôle.

A la même date, dans la population PD-L1 $\geq 1\%$, la durée de réponse médiane a été de 8,48 mois (IC_{95%} [7,33 – 9,66]) dans le groupe atezolizumab + nab-paclitaxel versus 5,49 mois (IC_{95%} [3,71 – 7,13]) dans le groupe contrôle.