



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 21 OCTOBRE 2020

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

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, uniquement en première ligne de traitement, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

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

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou BRAF et de réarrangement des gènes ALK ou ROS, le traitement standard historique de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients sans comorbidités majeures et avec un indice de performance ECOG 0 à 2 repose sur la chimiothérapie associant un sel de platine à l'une des molécules suivantes : paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, vinorelbine ou pemetrexed, selon l'âge du patient (< ou ≥ 70 ans). L'association de bevacizumab à un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine est une option de traitement en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, chez certains patients en l'absence de contre-indication et en cas de statut ECOG de 0 ou 1.

Récemment l'immunothérapie a modifié ces standards. Ainsi, le pembrolizumab est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention du CBNPC métastatique non-épidermoïde :

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

### **Place du médicament**

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

En l'absence d'analyse à caractère démonstratif selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, l'efficacité de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine selon le statut PD-L1 n'est pas connue. Par ailleurs, la commission rappelle que la place de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PD-L1  $\geq 50\%$  ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue, faute de données comparatives.

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

La Commission met en garde sur le risque de complications vasculaires lié à l'utilisation du bevacizumab chez certains patients (cf RCP du produit) et rappelle qu'un traitement par bevacizumab ne peut être envisagé qu'en l'absence de contre-indications (cf. avis de la commission de la transparence du 25/05/2016 relatif à AVASTIN).

Pour rappel, chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, faute de donnée clinique disponible (cf avis du 9 octobre 2019).

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Motif de l'examen                     | Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Indication concernée                  | <p><b>Indication de l'AMM :</b><br/>Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation<sup>1</sup> :</b><br/>La demande de réévaluation concerne uniquement le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.<br/>Pour les patients avec EGFR muté ou réarrangement ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées, se référer à l'avis de la Commission du 9 octobre 2019.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| SMR                                   | Le SMR reste MODERE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ASMR                                  | <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (comparateur pertinent mais non optimal) sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (co-critère de jugement principal) avec un gain absolu modeste de + 1,5 mois,</li> <li>- des nouvelles données de survie globale (co-critère de jugement principal, gain de +4,8 mois en médiane en faveur de l'ajout de l'atezolizumab ; HR=0,80 ; IC95% [0,67 ; 0,95]) après un recul supplémentaire d'environ 20 mois (soit au total 40 mois de suivi médian), qui montrent un maintien du gain déjà démontré,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les limites méthodologiques de l'étude IMpower150 impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude alors qu'une randomisation en double-aveugle était envisageable, les analyses principales réalisées dans une sous-population non stratifiée,</li> <li>- la toxicité importante mise en évidence avec la quadruple association [davantage d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (65% versus 60%), d'EI ayant entraîné l'arrêt d'un traitement de l'étude (41% versus 26%) et d'EI ayant conduit au décès (6,6% versus 5,6%)],</li> <li>- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,</li> </ul> <p>TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.</p> |
| ISP                                   | TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Place dans la stratégie thérapeutique | TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine reste une alternative en traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>1</sup> Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment retenu par la commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR modéré, avis du 9 octobre 2019). Pour rappel, selon ce précédent avis du 9 octobre 2019, le SMR a été jugé insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées.

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>En l'absence d'analyse à caractère démonstratif selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, l'efficacité de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine selon le statut PD-L1 n'est pas connue. Par ailleurs, la commission rappelle que la place de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PD-L1 <math>\geq 50</math> % ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue, faute de données comparatives.</p> <p>Le choix du traitement entre immunothérapie seule et immunochimiothérapie doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et de tolérance (bénéfice/risque) de chacune des modalités.</p> <p>La Commission met en garde sur le risque de complications vasculaires lié à l'utilisation du bevacizumab chez certains patients (cf RCP du produit) et rappelle qu'un traitement par bevacizumab ne peut être envisagé qu'en l'absence de contre-indications (cf. avis de la commission de la transparence du 25/05/2016 relatif à AVASTIN).</p> <p>Pour rappel, chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, faute de donnée clinique disponible (cf avis du 9 octobre 2019).</p> |
| Recommandations | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la réévaluation, à la demande du laboratoire, du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion, dans un périmètre restreint de l'indication AMM obtenue en mars 2019 : « en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées ».

Dans son avis d'inscription du 9 octobre 2019<sup>2</sup>, la Commission avait octroyé à TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine :

- un **SMR modéré** et l'absence d'ASMR (**ASMR V**) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ;
- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées (le rapport efficacité/effets indésirables de TECENTRIQ ne peut être établi faute de donnée chez ces patients exclus de l'analyse principale de l'étude).

Seule l'indication en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK est concernée par la demande de réévaluation. Pour les patients avec EGFR muté ou réarrangement ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées, se référer à l'avis de la Commission du 9 octobre 2019<sup>2</sup>.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### « Carcinome urothélial

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

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

### Cancer bronchique non à petites cellules

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

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

---

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ (atezolizumab) en date du 9 octobre 2019  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 5/39  
Avis version définitive modifié le 03/11/2020

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP)<sup>3</sup>.

#### Cancer bronchique à petites cellules

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

## 03 POSOLOGIE

---

#### Première ligne d'un CBNPC non épidermoïde

*Tecentriq en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine*

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

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

#### Durée du traitement

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

#### Modifications de dose pendant le traitement

Les réductions de dose de Tecentriq ne sont pas recommandées.

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer du poumon est le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3<sup>ème</sup> chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme<sup>4</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)<sup>5</sup> réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1<sup>er</sup> rang des décès par cancer chez l'homme et au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme<sup>4</sup>.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 85 % des types histologiques de cancer bronchique<sup>6</sup> parmi lesquels 75 à 85 % sont des carcinomes non épidermoïdes, concernés par l'indication de TECENTRIQ en association.

---

<sup>3</sup> A noter que le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement de TECENTRIQ dans cette indication (HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ (atezolizumab) en date du 6 novembre 2019).

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

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

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

Une prise en charge systémique est nécessaire aux stades localement avancé (stade III ; 25 à 30%) ou métastatique (stade IV ; 40%), et orientée notamment selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur et le statut ECOG du patient<sup>7,8</sup>.

La recherche systématique des mutations ou translocations suivantes est recommandée dès le diagnostic initial des CBNPC non épidermoïdes : EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS<sup>19</sup>. En outre, la recherche du statut d'expression PD-L1 est recommandée dans tous les CBNPC de stades IIIA non résécable à IV<sup>10</sup>.

La prise en charge actuelle du CBNPC non épidermoïde métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1), repose sur la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie selon les situations <sup>7,8,9,10</sup>

La chimiothérapie associe un sel de platine à l'une des molécules suivantes : taxane (docetaxel ou paclitaxel), pemetrexed (dans le CBNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine, avec éventuellement ajout à un taxane du bevacizumab (AVASTIN) si le patient est en bon état général et en l'absence de contre-indication<sup>10,11</sup>.

Le pembrolizumab est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention pour certains profils de patients selon l'expression PD-L1 tumorale :

- en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment fortement le ligand PD-L1 correspondant à un score de proportion tumorale [TPS]  $\geq$  50% (avis du 17 mai 2017<sup>12</sup>),
- en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez les patients de statut ECOG 0 ou 1, indépendamment du taux d'expression PD-L1 (avis du 20 février 2019<sup>13</sup>).

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

---

<sup>7</sup> ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Actualisation 18/09/2019

<sup>8</sup> NCCN. Non-small cell lung cancer. Guidelines version 3.2020

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

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

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

<sup>12</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 17 mai 2017

<sup>13</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 20 février 2019

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

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

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le périmètre restreint de l'AMM concerné par cette présente réévaluation, soit uniquement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ (atezolizumab) sont les thérapeutiques utilisées en première ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique sans mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK, en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

### 05.1 Médicaments

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

- en cas de score de proportion tumorale [TPS] PD-L1  $\geq$  50% :
  - o le pembrolizumab en monothérapie
  - o le pembrolizumab en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez les patients de statut ECOG 0 ou 1
- en cas de score de proportion tumorale [TPS] PD-L1 < 50% :
  - o le pembrolizumab en association à la chimiothérapie pemetrexed + sel de platine chez les patients de statut ECOG 0 ou 1
  - o le doublet de chimiothérapie à base de platine ; l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie peut être envisagé chez certains patients en l'absence de contre-indication<sup>11</sup>.

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                               | CPT<br>Identique<br>Oui/Non                | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date de l'avis<br>CT<br>(Motif) | SMR       | ASMR<br>(Libellé)                                                  | Prise en<br>charge<br>Oui/Non |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Chimiothérapies</b>                                           |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                 |           |                                                                    |                               |
| Génériques de<br>cisplatine                                      | Non<br>Dérivés du<br>platine               | Carcinome pulmonaire non à petites cellules<br>avancé ou métastaté                                                                                                                                                                                                                       | NA*                             | NA*       | NA*                                                                | Oui                           |
| Génériques de<br>carboplatine                                    |                                            | Carcinome bronchique à petites cellules                                                                                                                                                                                                                                                  | -                               | -         | -                                                                  | Oui                           |
| GEMZAR et ses<br>génériques<br>(gemcitabine)<br><br><i>Lilly</i> | Non<br>Antimétabolite -<br>antipyrimidique | En association avec le cisplatine en traitement de<br>1ère ligne des patients atteints de CPNPC<br>localement avancé ou métastatique. Un traitement<br>par gemcitabine en monothérapie peut être<br>envisagé chez les patients âgés ou chez ceux<br>ayant un indice de performance de 2. | NA*                             | NA*       | NA*                                                                | Oui                           |
| TAXOTERE et<br>ses génériques<br>(docétaxel)                     | Non<br>Poison du<br>fuseau - taxane        | En association au cisplatine, indiqué dans le<br>traitement du cancer bronchique non à petites<br>cellules non résécable, localement avancé ou                                                                                                                                           | 21/07/2004<br>(EI)              | Important | ASMR IV par rapport à<br>l'association<br>vinorelbine -cisplatine. | Oui                           |

|                                                                          |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |           |                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Sanofi-Aventis                                                           |                                                     | métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |           |                                                                                                              |     |
| TAXOL et ses génériques (paclitaxel)<br><br>Bristol-Myers Squibb         |                                                     | En association avec le cisplatine, indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                | -         | -                                                                                                            | Oui |
| NAVELBINE et ses génériques (vinorelbine)<br><br>Pierre Fabre Médicament | Non<br>Poison du fuseau                             | Cancer du poumon non à petites cellules                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 29/04/2009                                       | Important | NAVELBINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du CPNPC. | Oui |
| ALIMTA et ses génériques (pemetrexed)<br><br>Lilly                       | Non<br>Antimétabolite – analogue de l'acide folique | En association avec le cisplatine, indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.<br><br>En monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé | 25/05/2016<br>(réévaluation du SMR et de l'ASMR) | Important | ASMR V dans la prise en charge                                                                               | Oui |
| <b>Thérapies ciblées</b>                                                 |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |           |                                                                                                              |     |
| AVASTIN (bevacizumab)<br><br>Roche et ses biosimilaires                  | Non<br>Anticorps monoclonal anti-VEGF               | En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.                                                                                                                                                                                                                                                                              | 25/05/2016<br>(réévaluation du SMR et de l'ASMR) | Important | ASMR V dans la prise en charge                                                                               | Oui |
| KEYTRUDA (pembrolizumab)<br>MSD France                                   | Oui<br>Anticorps monoclonal anti-PD-1               | <u>En monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50$ %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 17/05/2017<br>(EI)                               | Important | ASMR III par rapport à la bithérapie à base de sels de platine                                               | Oui |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |           |                                                                                                  |     |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  |  | En association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique <u>non-épidermoïde</u> dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. | 20/02/2019<br>(EI) | Important | ASMR III en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine | Oui |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

NA\* : inscrit avant le décret de 1999 régissant SMR et ASMR

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**Dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK, les comparateurs cliniquement pertinents de TECENTRIQ (atezolizumab) sont les médicaments cités dans le tableau.**

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

Le laboratoire a indiqué les éléments ci-dessous :

| Pays        | PRISE EN CHARGE                         |                                                                                                                           |
|-------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | Oui / Non / En cours<br>Si non pourquoi | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte                                                                             |
| Royaume-Uni | Oui                                     | Prise en charge chez les patients exprimant PDL1 $\geq$ 50% et chez les patients avec mutations EGFR ou réarrangement ALK |
| Allemagne   | Oui                                     | Celle de l'AMM                                                                                                            |
| Pays-Bas    | Oui                                     | Celle de l'AMM                                                                                                            |
| Belgique    | Oui                                     | Celle de l'AMM                                                                                                            |
| Espagne     |                                         | Non renseigné par le laboratoire                                                                                          |
| Italie      |                                         | Non renseigné par le laboratoire                                                                                          |

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

## 07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION DANS L'INDICATION CONCERNEE PAR CET AVIS

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'avis<br>(motif de la demande) | Avis du 9 octobre 2019<br>Extension d'indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Indication                              | TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| SMR<br>(libellé)                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>modéré</u></b> en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK ;</li> <li>- <b><u>insuffisant</u></b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Place dans la stratégie thérapeutique   | <p>TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est une alternative en traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.</p> <p>En l'absence de donnée comparative robuste selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PDL1 <math>\geq</math> 50 % ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue.</p> <p>Le choix du traitement en première ligne entre immunothérapie seule et immunochimiothérapie doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et de tolérance (bénéfice/risque) de chacune des modalités.</p> |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | <p>Chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ en association au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique disponible.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>ASMR</b><br/>(libellé)</p> | <p><b><u>Dans l'indication en première ligne de traitement chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK :</u></b></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab plus bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Atezo+Bev+CP) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (Bev+CP) sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (co-critère de jugement principal) lors d'une étude en ouvert dans un sous-groupe de la population, avec un gain absolu modeste (+ 1,5 mois),</li> <li>- de la démonstration d'un gain sur la survie globale en faveur de l'association Atezo+Bev+CP (HR=0,78; IC98,2% = [0,61 ; 0,99], gain absolu de +4,5 mois), observé lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole à un suivi médian limité de 19,6 mois, dans un sous-groupe de la population mais avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme,</li> <li>- des limites méthodologiques de cette étude impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude, l'analyse principale réalisée dans un sous-groupe sélectionné de la population, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (mais avec peu de patients à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme) et,</li> <li>- des données de tolérance rapportant davantage d'événements indésirables graves (44% versus 34%), d'EI de grades 3 ou 4 (64% versus 58%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (34% versus 25%),</li> </ul> <p>TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.</p> <p><b><u>Dans l'indication chez les patients avec EGFR muté ou réarrangement ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées :</u></b></p> <p>Sans objet.</p> |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) dans le traitement du CBNPC non épidermoïde métastatique en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine avait principalement reposé sur une étude de phase III (IMpower 150) randomisée en ouvert en 3 groupes parallèles qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au carboplatine/paclitaxel avec ou sans bevacizumab par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel + bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 9 octobre 2019<sup>2</sup> sont rappelés ci-après.

Lors de l'examen initial, le laboratoire avait également fourni un rapport incluant plusieurs comparaisons indirectes ayant pour objectif de comparer l'efficacité de l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine par rapport aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC métastatique non épidermoïde. Ces comparaisons ont été effectuées à l'aide d'une méta-analyse en réseau ou d'une comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC) selon les situations. Compte-tenu des limites méthodologiques majeures, la commission avait considéré que ces données n'étaient pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine dans la stratégie thérapeutique (se reporter à l'avis du 9 octobre 2019<sup>2</sup>).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude IMpower 150 et l'actualisation des données de tolérance.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude de phase III IMpower 150

##### 8.1.1.1 Rappel de la méthodologie

| Référence                       | Etude IMpower 150 <sup>16</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clinicaltrials.gov              | N° d'enregistrement : NCT02366143                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Objectif principal de l'étude   | Démontrer la supériorité de l'atezolizumab en association au carboplatine/paclitaxel avec ou sans bevacizumab par rapport à l'association bevacizumab + carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie en termes de survie sans progression et de survie globale                                         |
| Type d'étude                    | Etude de phase III de supériorité multicentrique contrôlée randomisée en ouvert, en 3 groupes parallèles.<br>Critères de stratification : <ul style="list-style-type: none"><li>- Sexe (homme vs femme)</li><li>- Métastases hépatiques (oui vs non)</li><li>- Expression tumorale PD-L1 (TC3 et tout IC vs TC0/1/2 et IC2/3 vs TC0/1/2 et IC0/121<sup>17</sup>)</li></ul> |
| Dates et lieux de l'étude       | Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 31 mars 2015<br>Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 30 décembre 2016<br>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 septembre 2017<br>Etude conduite dans 240 centres dans 26 pays (dont 12 centres ayant inclus 72 patients)                                                        |
| Principaux critères d'inclusion | - âge ≥ 18 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>16</sup> Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 2288-2301

<sup>17</sup> la classification de l'expression PD-L1 définie par immunohistochimie est présentée en annexe.

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de CBNPC non épidermoïde métastatique (stade IV) (selon la 7<sup>ème</sup> classification de l'UICC/AJCC). Les patients présentant une tumeur d'histologie mixte pouvaient être inclus si la composante histologique majoritaire était non épidermoïde</li> <li>- ECOG compris entre 0 et 1</li> <li>- CBNPC métastatique (stade IV) non précédemment traité : <ul style="list-style-type: none"> <li>o les patients ayant reçu un précédent traitement curatif anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie ou chimioradiothérapie) devaient avoir arrêté leur traitement depuis au moins 6 mois</li> <li>o les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR devaient avoir progressé ou être intolérants à au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (i.e. erlotinib ou gefitinib)</li> <li>o les patients présentant un réarrangement du gène ALK (ALK+), qui devaient avoir progressé ou être intolérants à au moins un inhibiteur ALK (i.e. crizotinib)</li> </ul> </li> <li>- les patients avec un antécédent de métastases du SNC asymptomatiques et traitées pouvaient être inclus sous certaines conditions<sup>18</sup></li> <li>- expression tumorale PD-L1 connue et déterminée par immunohistochimie (IHC) par un laboratoire centralisé (expression des cellules immunitaires et tumorales)</li> <li>- maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Principaux critères de non inclusion</b> | <p><u>Critères spécifiques au cancer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- métastases au niveau du SNC actives ou non traitées</li> <li>- compression médullaire non traitée par chirurgie et/ou radiation, ou non stable pendant au moins 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- effusion pleurale non contrôlée, effusion péricardique, ou ascites requérant des drainages successifs (au moins une fois par mois)</li> <li>- hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique ([Ca] ionisé &gt; 1,5 mmol/L, Ca &gt; 12 mg/dL ou Ca sérique corrigé &gt; LNS)</li> <li>- les patients traités par denosumab avant la randomisation devaient pouvoir être traités par des biphosphonates à la place au cours de l'étude</li> <li>- antécédent de cancer autre dans les 5 années précédant la randomisation<sup>19</sup></li> </ul> <p><u>Critères généraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- historique de maladie auto-immune, de fibrose idiopathique pulmonaire ;</li> <li>- infections sévères dans les 4 semaines précédant la randomisation, traitement antibiotique (oral ou IV) dans les 2 semaines précédant la randomisation ;</li> <li>- maladie cardiovasculaire significative, procédure chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant la randomisation ;</li> </ul> <p><u>Critères liés aux traitements de l'étude</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- administration d'un traitement anti-cancéreux, dont les thérapies hormonales, au cours des 3 semaines précédant l'étude, à l'exception des ITK, devant avoir été arrêtés plus de 7 jours avant la randomisation ;</li> <li>- traitement antérieur par des immunothérapies anticancéreuses ciblant les points de contrôle immunitaire (incluant les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1), à l'exception des anticorps anti-CTLA-4 selon certaines conditions<sup>20</sup></li> </ul> <p><u>Critères liés au bevacizumab</u></p> |

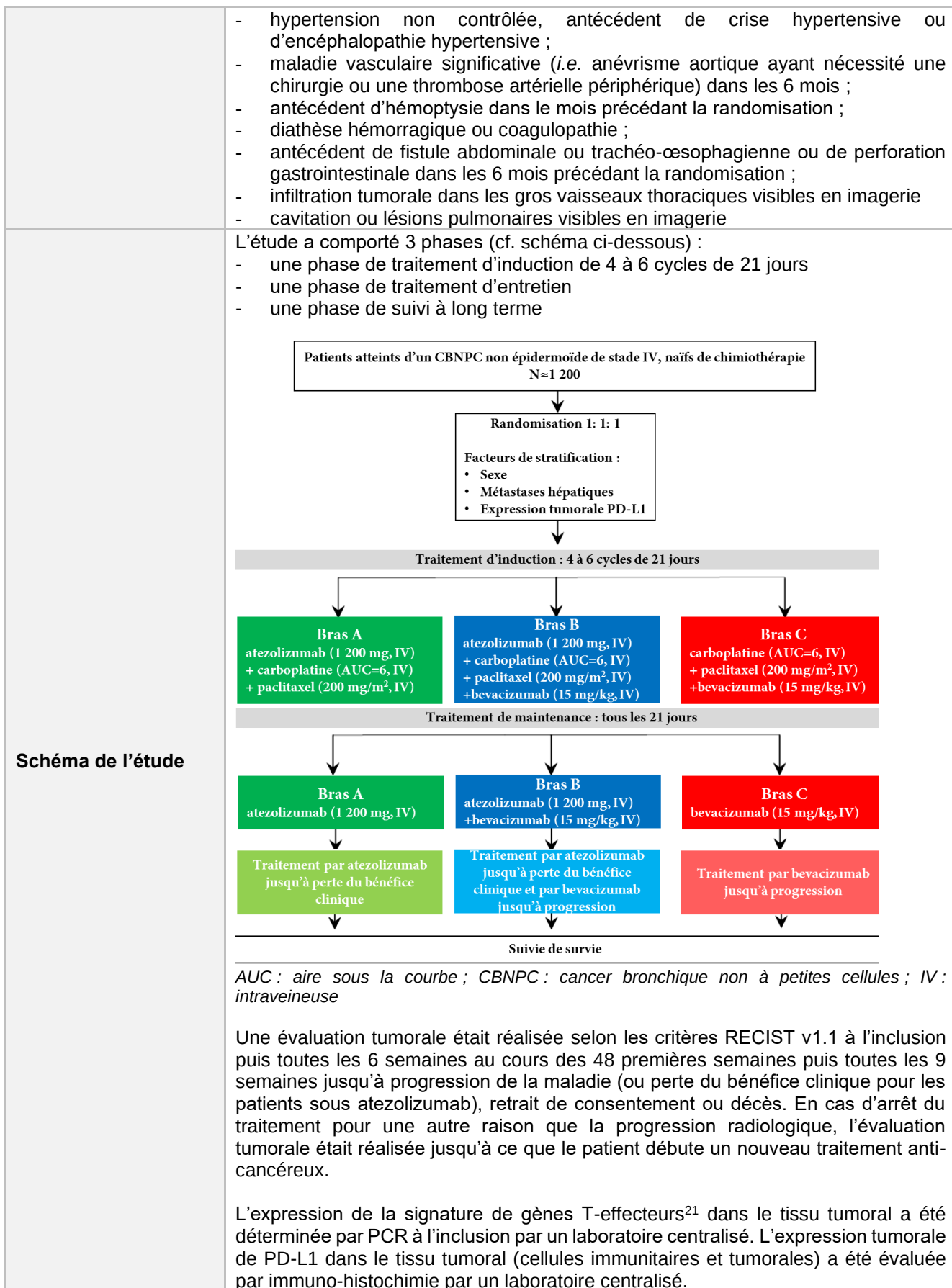
<sup>18</sup> Les patients avec un antécédent de métastases du SNC asymptomatiques et traitées pouvaient être inclus si toutes ces conditions étaient remplies :

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

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

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

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



<sup>21</sup> Cette signature est définie par l'expression moyenne de l'ARNm de 3 gènes - PD-L1 (CD274), CXCL9 et IFN-γ - normalisée par rapport à celle d'un gène de référence

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitements étudiés                | <p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 :1) en 3 groupes pour recevoir :</p> <p><b>Groupe A :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- phase d'induction : atezolizumab + carboplatine/paclitaxel en 4 à 6 cycles de 21 jours,</li> <li>- phase d'entretien : atezolizumab en cycles de 21 jours</li> </ul> <p><b>Groupe B (correspondant au schéma d'association actuellement validé par l'AMM de TECENTRIQ) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- phase d'induction : atezolizumab + carboplatine/paclitaxel + <b>bevacizumab</b> en 4 à 6 cycles de 21 jours</li> <li>- phase d'entretien : atezolizumab + <b>bevacizumab</b> en cycles de 21 jours</li> </ul> <p><b>Groupe C :</b> (comparateur) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- phase d'induction : carboplatine/paclitaxel + bevacizumab en 4 à 6 cycles de 21 jours</li> <li>- phase d'entretien : bevacizumab en cycles de 21 jours</li> </ul> <p>Les traitements ont été administrés par voie intraveineuse à J1 de chaque cycle de 21 jours. Les doses administrées étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atezolizumab : 1200 mg</li> <li>- bevacizumab : 15 mg/kg</li> <li>- paclitaxel : 200 mg/m<sup>2</sup></li> <li>- carboplatine : dose pour atteindre une AUC de 6 mg/ml/min</li> </ul> <p>Le traitement d'induction a été administré par cycle de 21 jours jusqu'à l'un des deux événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 à 6 cycles administrés selon le choix de l'investigateur, ou</li> <li>- jusqu'à progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou perte du bénéfice clinique documentée (pour les patients traités par atezolizumab)</li> </ul> <p>Concernant le traitement d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les patients sous bevacizumab (groupe B et C) : le traitement a été administré jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou décès</li> <li>- pour les patients sous atezolizumab (groupe A et B) : les patients pouvaient continuer à recevoir le traitement au-delà de la progression radiologique à condition que le bénéfice clinique ait été établi par l'investigateur<sup>22</sup>. Le traitement était arrêté à la perte du bénéfice clinique</li> </ul> <p>Le cross-over n'a pas été autorisé au cours de l'étude.</p> <p>Aucune réduction de dose d'atezolizumab ou bevacizumab n'était autorisée. Le traitement pouvait être suspendu en cas de toxicité. Les réductions, interruptions ou arrêt des chimiothérapies (carboplatine et paclitaxel) étaient autorisées à la discrétion de l'investigateur.</p> |
| Co-critères de jugement principaux | <p>Trois co-critères de jugement principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur</b> à partir des critères RECIST v1.1, <b>dans la population ITT-WT<sup>23</sup></b> et définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès qu'elle que soit la cause ;</li> <li>- <b>SSP évaluée par l'investigateur dans la population Teff-élevée WT<sup>24</sup></b> ;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

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

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

<sup>23</sup> correspondant à la population ITT à l'exclusion des patients ayant une tumeur EGFR+/ALK+

<sup>24</sup> correspondant à la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff (Lymphocytes T effecteurs) élevé  $\geq -1,91$ , à l'exclusion des patients EGFR+/ ALK+

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale (SG) évaluée dans la population ITT-WT<sup>23</sup></b> et définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès du patient quelle que soit la cause.</li> </ul> <p>A noter que les analyses ont donc portées uniquement sur les patients sans tumeur EGFR+/ALK+ (cf amendement du 01/03/2017)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG évaluée dans la population Teff-élevée WT ;</li> <li>- SSP et SG évaluées dans les populations PD-L1 WT<sup>25</sup>, ITT et Teff-élevée ;</li> <li>- taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur, défini comme le pourcentage de patients avec une réponse complète ou partielle, selon les critères RECIST v1.1 ;</li> <li>- durée de la réponse (DR) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la 1<sup>ère</sup> réponse objective du patient (réponse complète ou réponse partielle selon les critères RECIST v1.1) et la 1<sup>ère</sup> progression documentée ou le décès quelle que soit la cause ;</li> <li>- SSP évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) dans les populations ITT-WT et Teff-élevée WT ;</li> <li>- taux de survie globale à 1 an et à 2 ans ;</li> <li>- qualité de vie évaluée par les scores spécifiques du cancer EORTC QLQ-C30<sup>26</sup> et EORTC QLQ-LC13<sup>27</sup>;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>                       | <p>Les analyses ont comparé dans un premier temps le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus le groupe C (Bev+CP) puis dans un second temps le groupe A (Atezo+CP) versus le groupe C (Bev+CP).</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires de l'étude a été calculé sur le nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité en termes de SSP et SG (co-critères principaux) pour la comparaison du groupe B par rapport au groupe C.</p> <p>L'estimation du nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité <u>en termes de SSP</u> dans la comparaison du groupe B par rapport au groupe C a reposé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seuil de significativité <math>\alpha</math> unilatéral de 0,003 dans la population Teff-élevée WT ;</li> <li>• seuil de significativité <math>\alpha</math> unilatéral de 0,003 dans la population ITT-WT ;</li> <li>• puissance de 98% pour détecter un HR de 0,55, correspondant à une amélioration de la SSP médiane de 6 mois à 10,9 mois dans la population Teff-élevée WT ;</li> <li>• puissance de 98% pour détecter un HR de 0,65, correspondant à une amélioration de la SSP médiane de 6 mois à 9,2 mois dans la population ITT-WT ;</li> <li>• pas d'analyse intermédiaire pour la SSP ;</li> <li>• taux de sortie d'étude de 5% tous les 12 mois.</li> </ul> <p>L'estimation du nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité <u>en termes de SG</u> dans la comparaison du groupe B par rapport au groupe C a reposé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seuil de significativité <math>\alpha</math> unilatéral de 0,019 dans la population ITT-WT ;</li> <li>• puissance de 87% pour détecter un HR de 0,75, correspondant à une amélioration de la SG médiane de 12 mois à 16 mois dans la population ITT-WT ;</li> <li>• une analyse intermédiaire de la SG effectuée au moment de l'analyse finale de la SSP, date à laquelle on estime qu'environ 73% du nombre total d'événements pour la survie globale requis pour l'analyse finale devraient avoir eu lieu, le seuil</li> </ul> |

<sup>25</sup> correspondant à la population PD-L1, à l'exclusion des patients EGFR+ et ALK+

<sup>26</sup> L'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30 est constituée de 30 items évaluant 5 composantes fonctionnelles du patient (activité physique, émotionnelle, fonctionnement personnel, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissements, douleur), une échelle de qualité de vie et 6 items uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

<sup>27</sup> L'échelle de qualité de vie spécifique du cancer du poumon EORTC QLQ-LC13 est constituée de 13 items de symptomatologie dont 3 items évaluant la dyspnée et 10 items évaluant la douleur, la toux, les douleurs buccales, la dysphagie, la neuropathie périphérique, l'alopécie et l'hémoptysie. L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p>de significativité sera déterminé par l'approximation Lan-DeMets de la limite O'Brien-Fleming ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taux de sortie d'étude de 5% tous les 24 mois.</li> </ul> <p>L'estimation du nombre d'événements requis pour démontrer l'efficacité en termes de SSP et SG dans la comparaison du groupe A par rapport au groupe C a été fondée sur des hypothèses similaires à celles décrites ci-dessus.</p> <p>Au total, sous ces hypothèses, environ 1200 patients devaient être inclus dans l'étude dont environ 1080 dans la population ITT-WT (en supposant une prévalence de 10% des mutations activatrices de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK) et 540 dans la population Teff-élevée WT (en supposant une prévalence de 50% avec le seuil de Teff-élevé choisi).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Analyse statistique | <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>population ITT</b> : ensemble des patients randomisés ;</li> <li>- <b>population ITT-WT</b> : population ITT à l'exclusion des patients présentant une mutation activatrice dans les exons 18 à 21 du gène EGFR (EGFR+) ou un réarrangement du gène ALK (ALK+) ;</li> <li>- <b>populations avec une signature génomique Teff</b> (lymphocytes T effecteurs) : définie en utilisant l'expression d'une signature de gènes T-effecteurs dans le tissu tumoral, déterminée par PCR. Cette signature est définie par l'expression moyenne de l'ARNm de 3 gènes - PD-L1 (CD274), CXCL9 et IFN-<math>\gamma</math> - normalisée par rapport à celle d'un gène de référence : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>population Teff-élevée</b> : patients de la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff <math>\geq -1,91</math></li> <li>○ <b>population Teff-basse</b> : patients de la population ITT avec un niveau d'expression normalisé de la signature Teff <math>&lt; -1,91</math></li> </ul> </li> <li>- <b>population Teff-élevée WT</b> : population Teff-élevée à l'exclusion des patients EGFR+ et ALK+ ;</li> <li>- <b>population EGFR/ALK+</b> : patients de la population ITT présentant des mutations de l'EGFR ou un réarrangement ALK.</li> <li>- <b>populations PD-L1</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>population TC2/3 ou IC2/3</b> : patients de la population ITT avec une expression tumorale de PD-L1 TC2/3 ou IC2/3 à l'inclusion ;</li> <li>○ <b>population TC1/2/3 ou IC1/2/3</b> : patients de la population ITT avec une expression tumorale de PD-L1 TC1/2/3 ou IC1/2/3 à l'inclusion ;</li> </ul> </li> <li>- <b>population PD-L1 WT</b> : populations PD-L1, à l'exclusion des patients EGFR+ et ALK+</li> <li>- <b>population de tolérance</b> : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Pour les analyses de tolérance, les patients ont été groupés selon qu'ils aient reçu de l'atezolizumab ou non, y compris ceux pour lequel l'atezolizumab avait été administré par erreur.</li> </ul> <p><u>Analyses des co-critères de jugement principaux (SSP et SG) (cf. figure 1) :</u><br/>L'effet du traitement entre les groupes de traitement, a été estimé en utilisant un modèle de régression de Cox stratifié.</p> <p>Les analyses ont comparé dans un premier temps le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus le groupe C (Bev+CP) puis dans un second temps le groupe A (Atezo+CP) versus le groupe C (Bev+CP) avec un test stratifié de log-rank dans les populations ITT-WT et Teff-élevée WT pour l'analyse de la SSP et dans la population ITT-WT pour l'analyse de la SG.</p> <p>Afin de contrôler le risque de première espèce et tenir compte des comparaisons multiples, les analyses ont été effectuées selon une analyse hiérarchisée et un algorithme de réallocation du risque <math>\alpha</math>. De plus, une fonction de dépense de l'alpha a été utilisée pour l'analyse intermédiaire de la SG.</p> <p>La séquence hiérarchique prévoyait d'abord une comparaison du groupe B versus groupe C puis, en cas de significativité de la SG entre ces deux groupes, une comparaison du groupe A versus groupe C.</p> <p><b>1- Comparaison groupe B (Atezo+Bev+CP) versus groupe C (Bev+CP)</b></p> |

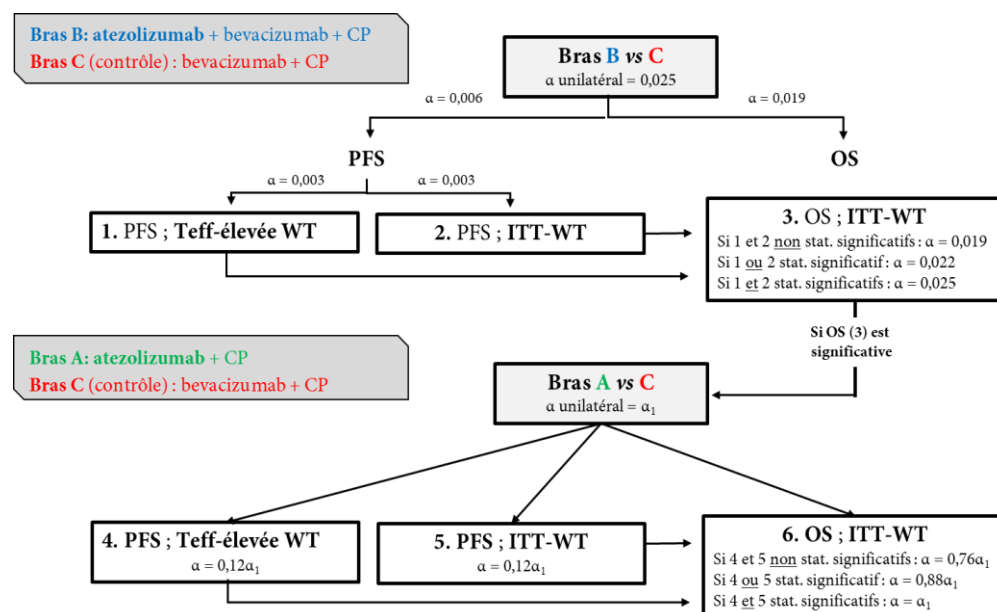
Le taux d'erreur global de type I fixé à 0,025 (test unilatéral) a été réparti entre les trois tests selon un ration 3: 3: 19 comme suit :

- SSP dans la population Teff-élevée WT :  $\alpha=0,003$  (unilatéral)
- SSP dans la population ITT-WT :  $\alpha=0,003$  (unilatéral)
- SG dans la population ITT-WT : recyclage du risque  $\alpha$  de la SSP vers la SG :
- si la SSP n'était statistiquement significative dans aucune des populations (Teff-élevée WT ou ITT-WT), la SG était testée à  $\alpha=0,019$  (unilatéral) ;
- si la SSP n'était statistiquement significative que dans l'une des populations, la SG était testée à  $\alpha=0,022$  (unilatéral) ;
- si la SSP était statistiquement significative dans les deux populations d'analyse, la SG était testée à  $\alpha=0,025$  (unilatéral).

## 2 - Comparaison groupe A (Atezo+CP) versus groupe C (Bev+CP)

Si la différence de SG entre le groupe B et le groupe C était statistiquement significative, la comparaison du groupe A versus le groupe C était testée au même niveau de significativité que celui utilisé pour le test de la SG entre groupe B et groupe C. La valeur de ce risque alpha était ensuite utilisé de la même façon et tel que présenté ci-dessous (il était réparti selon un ratio 3: 3: 19 pour le test de la SSP dans la population Teff-élevée WT, le test de la SSP dans la population ITT-WT et le test de la SG dans la population ITT-WT. Selon les résultats des deux tests de la SSP, les  $\alpha$  étaient recyclés pour la comparaison de la SG entre le groupe A et le groupe C) :

Figure 1. Analyse hiérarchisée de l'étude IMpower 150



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

### Analyses intermédiaires :

- SSP : aucune analyse intermédiaire n'avait été prévue au protocole.
- SG : une analyse intermédiaire était prévue à la date de l'analyse finale de la SSP. Si à cette date, il y avait significativement moins de 370 événements de SG, un risque alpha nominal négligeable de  $1 \times 10^{-4}$  était dépensé (impact négligeable sur le taux global d'erreur de type I). Une seconde analyse intermédiaire devait dans ces cas-là être réalisée à l'issue de 370 événements de SG observés. L'analyse finale de la SG était prévue à l'issue de 507 événements. Les seuils de signification (unilatéraux) des analyses intermédiaire et finale de SG selon le recyclage du risque  $\alpha$  de la SSP sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1. Seuils de significativité des analyses intermédiaires et finales de survie globale**

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

HR = hazard ratio; OS = overall survival.

Note:  $\alpha$  and p-value are one-sided.

#### Analyse des critères de jugements secondaires non-hiérarchisés

Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévu pour l'analyse des critères de jugement secondaires, les rendant exploratoires.

#### Amendements au protocole :

- 31/05/2016 (n=605/1202 patients randomisés) :
  - o ajout d'un co-critère de jugement principal de SG à la SSP
  - o ajout de 2 critères de non-inclusion suite à des décès observés dus à des hémorragies pulmonaires considérées comme liés au bevacizumab : « patients présentant une infiltration tumorale évidente dans les grands vaisseaux thoraciques » et « patients présentant une cavitation évidente des lésions pulmonaires à l'imagerie »
- 01/03/2017 (tous les patients randomisés) :
  - o **modification des populations d'analyse des co-critères de jugement principaux avec exclusion des patients avec mutation EGFR ou ALK +.** Cette décision a eu lieu suite aux résultats de l'étude de phase III GO28915<sup>28</sup> ayant évalué l'atezolizumab versus docetaxel en traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention chez les patients atteints de CBNPC à un stade avancé et ayant rapporté une absence de différence en termes de SG chez les patients EGFR mutés ainsi que suite aux résultats similaires observés avec les inhibiteurs de PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) dans les études CheckMate 057<sup>29</sup> et KEYNOTE -010<sup>30</sup> respectivement.

#### **8.1.1.2 Rappel des résultats précédemment évalués par la Commission**

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

Les principaux résultats d'efficacité précédemment analysés par la Commission et rappelés ci-dessous sont ceux issus des analyses de la SSP (date des analyses principales : 15 septembre 2017) ainsi que de deux analyses intermédiaires de la SG (dates d'analyses : 15 septembre 2017 après un suivi médian de 15 mois et 22 janvier 2018 après un suivi médian de 20 mois). Pour les résultats descriptifs des principaux critères de jugement secondaires exploratoires, se reporter à l'avis du 9 octobre 2019<sup>2</sup>.

#### **Effectifs**

Au total, 1202 patients ont été randomisés dans l'étude (**population ITT**) parmi lesquels :

- 400 patients dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et
- 400 patients dans le groupe C (Bev+CP).

La grande majorité des patients (86%, n=692/800) ne présentaient pas de mutation activatrice de l'EGFR, ni de réarrangement du gène ALK (**population ITT-WT**).

<sup>28</sup> Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 ; 389 : 255-65

<sup>29</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 1627-39

<sup>30</sup> Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 ; 387 : 1540-50.

Parmi ces patients, 36% (n=284/800) présentaient une signature Teff élevée  $\geq -1,91$  (**population Teff élevée WT**).

La répartition des populations d'analyses de l'étude est présentée dans le tableau 2 ci-dessous :

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

|                                          | Groupe B<br>(Atezo+Bev+CP) | Groupe C<br>(Bev+CP) | Total<br>Groupes B + C |
|------------------------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|
| Population ITT, n (%)                    | 400 (100)                  | 400 (100)            | 800 (100)              |
| <b>Population ITT-WT*, n (%)</b>         | <b>356 (89,0)</b>          | <b>336 (84,0)</b>    | <b>692 (86,5)</b>      |
| Population Teff élevée, n (%)            | 166 (41,5)                 | 148 (37,0)           | 314 (39,3)             |
| <b>Population Teff élevée WT*, n (%)</b> | <b>155 (38,7)</b>          | <b>129 (32,3)</b>    | <b>284 (35,5)</b>      |
| Population EGFR/ALK+, n (%)              | 44 (11)                    | 64 (16)              | 108 (13,5)             |
| Population de tolérance, n (%)           | 393 (98,3)                 | 394 (98,3)           | 787 (98,4)             |

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

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

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

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

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

- pour l'atezolizumab : de 8,2 mois (groupe B)
- pour le bevacizumab : de 6,7 mois dans le groupe B et de 5,1 mois dans le groupe C
- pour le carboplatine et paclitaxel : de 2,2 mois dans les deux groupes

### ► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les trois groupes dans la population ITT. L'âge médian a été de 63 (31-90) ans. La majorité des patients était des hommes (60%) présentant des antécédents de tabagisme (57% anciens fumeurs et 23% de fumeurs actifs). La majorité des patients étaient de type caucasien (82%). La quasi-totalité des patients avaient un adénocarcinome (95%) et 17% présentaient des métastases hépatiques à l'inclusion. Le score de performance ECOG était de 0 chez 43% des patients et 1 chez 57% des patients. L'expression tumorale PD-L1 était de type [TC0/1/2<sup>31</sup> et IC0/1<sup>32</sup>] pour la majorité des patients (75%).

Parmi les patients randomisés des groupes B et C, 10% (n=80/800) présentaient des mutations EGFR et 4,2 % (n=34/800) présentaient des réarrangements ALK+.

<sup>31</sup> T0/T1/T2 correspondant à une absence de marquage PDL1 ou à un marquage PD-L1 <50% des cellules tumorales (cf. classification en annexe).

<sup>32</sup> IC0/1 correspondant à une absence de marquage PD-L1 ou à un marquage PD-L1 avec une couverture des cellules immunitaires infiltrant la tumeur < 5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes) (cf. classification en annexe).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

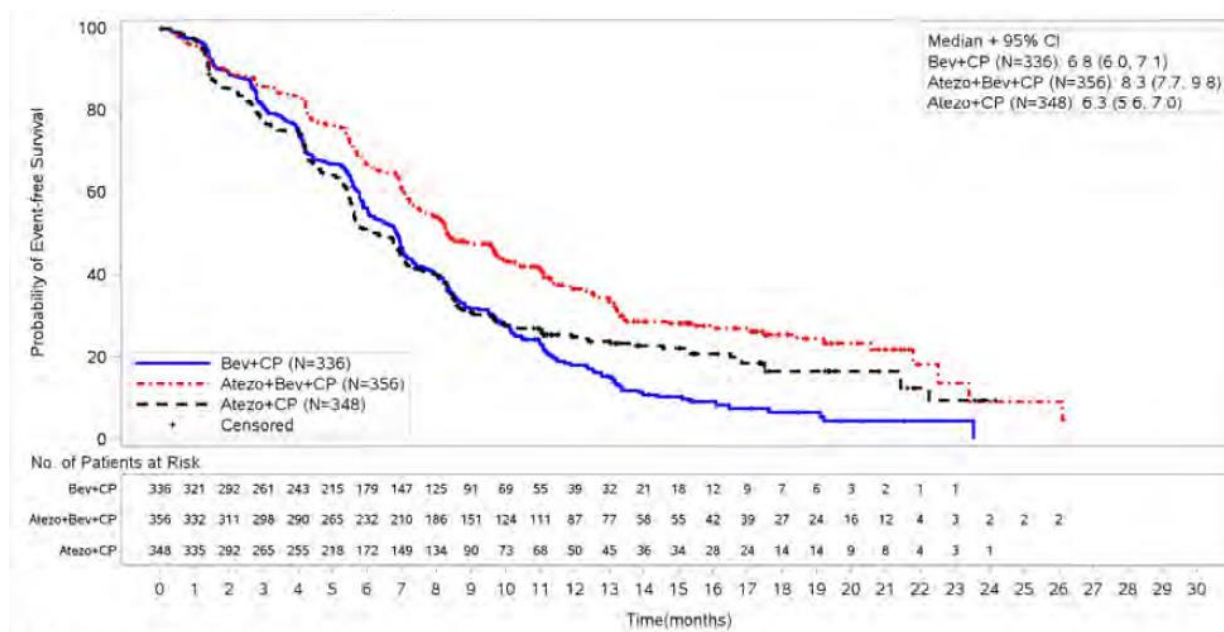
A la date d'analyse principale de la survie sans progression (15 septembre 2017), à l'issu d'un suivi médian de 15 mois, la médiane de survie sans progression a été de 8,3 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 6,8 mois dans le groupe C (Bev+CP) soit une différence de +1,5 mois en faveur de l'ajout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

**Tableau 5. Résultats de l'analyse principale de la survie sans progression (population ITT –WT)**

|                                                               | Groupe B<br>(Atezo+Bev+CP)<br>N=356 | Groupe C<br>(Bev+CP)<br>N=336 |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Nombre d'événements, n (%)                                    | 241 (67,7)                          | 276 (82,1)                    |
| Progression                                                   | 182 (51,1)                          | 43 (12,8)                     |
| Décès                                                         | 59 (16,6)                           | 233 (69,3)                    |
| SSP médiane (mois) [IC <sub>95%</sub> ]                       | 8,3 [7,7 ; 9,8]                     | 6,8 [6,0 ; 7,1]               |
| Hazard ratio stratifié [IC <sub>99,4%</sub> ]<br>p (log-rank) | 0,62 [0,46 ; 0,75]<br>< 0,0001      |                               |

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%, IC<sub>99,4%</sub> : intervalle de confiance ajusté à 99,4%,

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



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

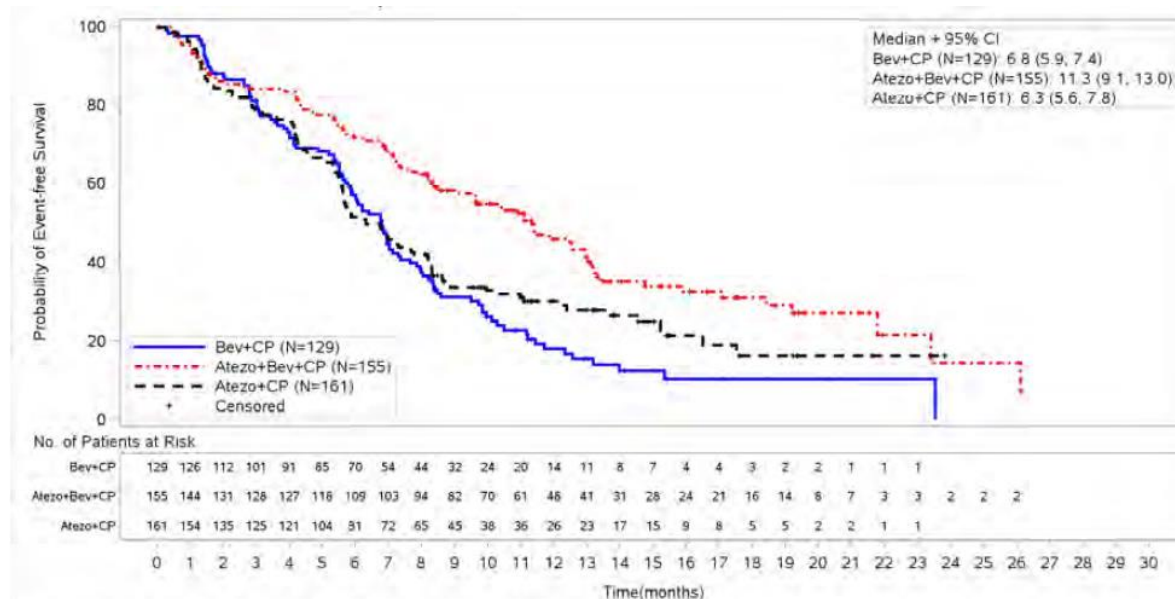
A la date d'analyse du 15 septembre 2017, la médiane de survie sans progression a été de 11,3 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 6,8 mois dans le groupe C (Bev+CP) dans la population Teff-élevée WT soit une différence de +4,5 mois en faveur de l'ajout de l'atezolizumab ;  $HR_{\text{stratifié}}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

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

|                                               | Groupe B<br>(Atezo+Bev+CP)<br>(N=356) | Groupe C<br>(Bev+CP)<br>(N=336) |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Nombre d'événements, n (%)                    | 97 (62,6)                             | 103 (79,8)                      |
| Progression                                   | 66 (18,5)                             | 88 (26,2)                       |
| Décès                                         | 31 (8,7)                              | 15 (4,5)                        |
| SSP médiane (mois) [IC <sub>95%</sub> ]       | 11,3 [9,1 ; 13,0]                     | 6,8 [5,9 ; 7,4]                 |
| Hazard ratio stratifié [IC <sub>99,4%</sub> ] | 0,51 [0,34 ; 0,74]                    |                                 |
| p (log-rank)                                  | < 0,0001                              |                                 |

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%, IC<sub>99,4%</sub> : intervalle de confiance ajusté à 99,4%

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



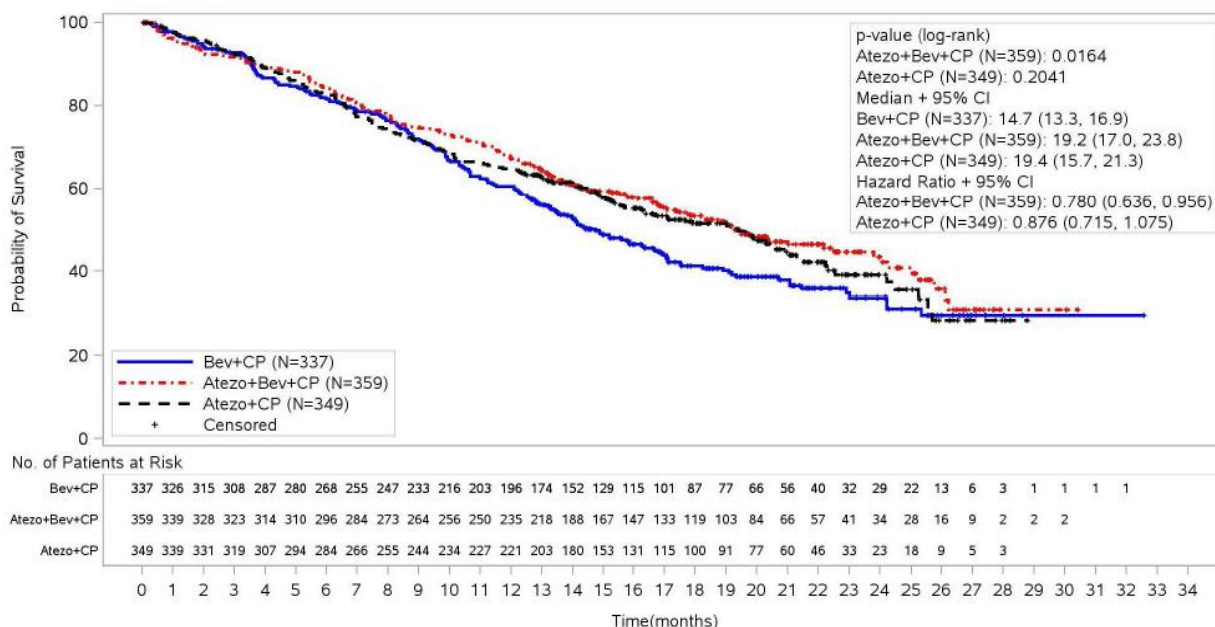
#### ► Survie globale (SG) évaluée dans la population ITT-WT : analyses intermédiaires

A la date d'analyse du 15 septembre 2017, après un suivi médian de 15 mois, une 1<sup>re</sup> analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée à l'issu de 310 événements de décès (61% du nombre de décès attendus pour l'analyse finale). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes à cette date, avec une médiane de survie globale de 19,2 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 14,4 mois dans le groupe C (Bev+CP) (HR<sub>stratifié</sub> = 0,78 ; IC<sub>95%</sub> [0,62 ; 0,92], p=0,026 : NS car supérieur au seuil de risque alpha pré-spécifié de 2x10<sup>-4</sup> en test bilatéral).

A la date d'analyse du 22 janvier 2018, une 2<sup>de</sup> analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée à l'issu d'un suivi médian de 20 mois et de 376 événements de décès (74% du nombre de décès attendus pour l'analyse finale ; 179 dans le groupe B et 197 dans le groupe C). A cette date, la médiane de survie globale a été de 19,2 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 14,7 mois dans le groupe C (Bev+CP) soit une différence de +4,5 mois en faveur de l'ajout de l'atezolizumab ; HR=0,78 ; IC<sub>98,2%</sub> = [0,61 ; 0,99] ; p=0,0164 ; inférieur au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,0174 (test bilatéral).

Ces résultats, certes significatifs, étaient cependant limités par la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,2 % du HR proche de la valeur 1, par le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier à 3 et 8 mois et par le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (mais avec peu de sujets à risque ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme) (cf. figure 4).

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



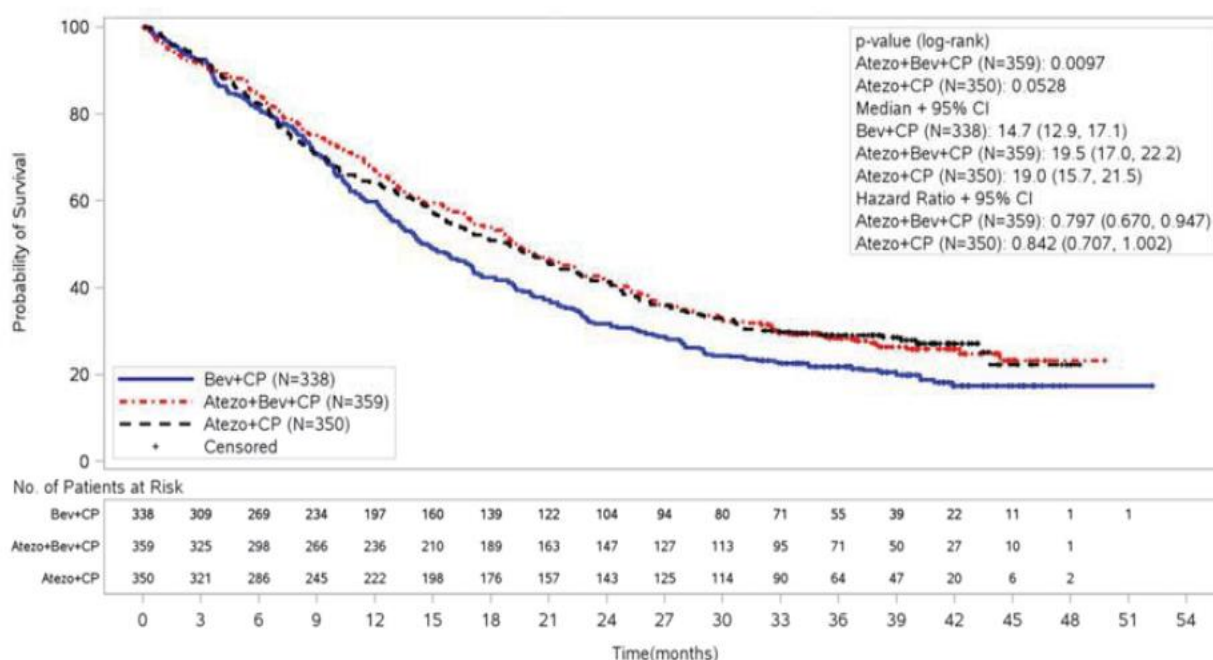
### 8.1.1.3 Nouvelles données à l'appui de la réévaluation : analyse finale de la survie globale (population ITT-WT)

Bien que l'analyse intermédiaire fournissait un résultat significatif sur la survie globale, une analyse supplémentaire de la survie a été réalisée afin de pouvoir apporter des résultats complémentaires à plus long terme et conformément à ce qui était prévue au protocole (pour rappel, l'analyse finale de la SG était prévue à l'issu de 507 événements).

Ainsi, les nouveaux résultats sont ceux issus de l'analyse finale de la SG réalisée le 13 septembre 2019 après un suivi médian de 40 mois. A cette date était survenu un total de 523 événements de décès : 258 dans le groupe B et 265 dans le groupe C.

Avec un suivi médian supplémentaire d'environ 20 mois par rapport à la deuxième analyse intermédiaire (soit au total, un suivi médian de 40 mois), la médiane de survie globale a été de 19,5 mois dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) *versus* 14,7 mois dans le groupe C (Bev+CP), soit une différence de +4,8 mois en faveur de l'ajout de l'atezolizumab ; HR=0,80 ; IC<sub>95%</sub> [0,67 ; 0,95], p=0,0097, inférieur au seuil pré-specified de 0,0448 (test bilatéral).

**Figure 5. Survie globale selon l'analyse Kaplan Meier (analyse finale du 13 Septembre 2019) - Population ITT-WT (co-critère principal) – Etude IMpower 150**



### Analyses en sous-groupes

Les données exploratoires de survie globale selon le statut PD-L1 suggèrent une absence de bénéfice dans le groupe B versus C chez les patients PDL1 négatifs (cf. résultats descriptifs en annexes).

## 08.2 Qualité de vie (rappel des données précédemment évaluées par la Commission dans l'avis du 9 octobre 2019)

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude IMpower150 dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques du cancer : EORTC QLQ-C30<sup>26</sup> et EORTC QLQ-LC13<sup>27</sup>.

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

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

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données actualisées de l'étude IMpower 150

Les données de tolérance actualisées présentées ci-dessous sont celles rapportées à la date d'analyse du 13 septembre 2019 (analyse finale de la survie globale). La population de tolérance de l'étude IMpower150 a inclus 393 patients dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 394 patients dans le groupe C (Bev + CP).

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

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

La quasi-totalité des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) : 98% dans le groupe B et 99% dans le groupe C. Les événements indésirables les plus fréquents (> 10% des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous.

**Tableau 7. EI les plus fréquents (>10% dans l'un des deux groupes) - étude IMpower150 (population de tolérance)**

|                          | Groupe B (Atezo+Bev+CP)<br>N = 393<br>n (%) | Groupe C (Bev + CP)<br>N = 394<br>n (%) |
|--------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Total                    | 386 (98)                                    | 390 (99)                                |
| Nausées                  | 154 (39)                                    | 126 (32)                                |
| Fatigue                  | 136 (35)                                    | 107 (27)                                |
| Diarrhées                | 130 (33)                                    | 100 (25)                                |
| Constipation             | 123 (31)                                    | 92 (23)                                 |
| Diminution de l'appétit  | 118 (30)                                    | 86 (22)                                 |
| Neuropathie périphérique | 93 (24)                                     | 68 (17)                                 |
| Pyrexie                  | 74 (19)                                     | 35 (9)                                  |
| Éruption cutanée         | 71 (18)                                     | 28 (7)                                  |
| Stomatite                | 54 (14)                                     | 25 (6)                                  |
| Prurit                   | 54 (14)                                     | 25 (6)                                  |
| Hypomagnésémie           | 55 (14)                                     | 25 (6)                                  |
| Hypothyroïdie            | 50 (13)                                     | 13 (3)                                  |

Les arrêts de traitements de l'étude pour EI ont été de 41% dans le groupe (Atezo+Bev+CP) versus 26% dans le groupe C (Bev+CP). Les deux EI ayant le plus entraîné des arrêts de traitement ont été la protéinurie (6% des patients du groupe B versus 2,5% des patients du groupe C) et l'hypertension (4% versus 1%).

Au total, 65% des patients du groupe B (Atezo+Bev+CP) ont présenté un EI de grades 3 ou 4 et 60% des patients du groupe C (Bev+CP). Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquents ont été principalement de type hématologique : neutropénie (14% versus 12% dans les groupes B et C respectivement), hypertension (10% versus 9%), neutropénie fébrile (9% versus 7%), diminution du nombre de neutrophiles (9% versus 6%), anémie (7% dans les deux groupes) et diminution du taux de plaquettes (5% versus 2%).

Il est survenu au cours de l'étude 26 EI ayant conduit au décès (6,6% des patients) dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus 22 (5,6% des patients) dans le groupe C (Bev+CP). A noter une proportion numériquement inférieure dans le groupe A (Atezo+CP) avec 11 EI ayant conduit au décès (2,8% des patients).

Considérant uniquement les décès faisant suite à un EI considéré comme lié au traitement de l'étude, 12 décès ont été rapportés dans le groupe B comparativement à 10 décès dans le groupe C (Bev+CP). Dans le groupe B, un décès par obstruction intestinale a été considéré comme lié à l'atezolizumab, 4 décès ont été considérés comme liés au bevacizumab (1 hémoptysie, 2 hémorragies pulmonaires et 1 AVC) et 4 décès ont été considérés comme liés à l'atezolizumab et au bevacizumab : 2 hémoptysies, une dissection aortique et une neutropénie fébrile. Les données

actualisées de tolérance ont mis en évidence deux nouveaux décès faisant suite à un EI considéré comme lié au traitement de l'étude : un décès par insuffisance cardiaque dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et un décès par infarctus ischémique dans le groupe C (Bev+CP).

Parmi les EI d'intérêt particulier ont été notamment rapportés (groupe B versus groupe C) :

- rash lié au système immunitaire : 32% versus 14%
- hépatite liée au système immunitaire : 15% versus 7%
- hypothyroïdie liée au système immunitaire : 16% versus 5%
- réactions liées à la perfusion : 4% versus 3%
- hyperthyroïdie liée au système immunitaire : 5% versus 1%
- pneumopathie liée au système immunitaire : 4% versus 1%
- colite liée au système immunitaire : 3% versus 0,5%

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

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

**Tableau 8. Liste des risques importants et informations manquantes - PGR du 25 juillet 2019 version 9.1**

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite d'origine immunologique</li> <li>- Pneumopathie d'origine immunologique</li> <li>- Colite d'origine immunologique</li> <li>- Pancréatite d'origine immunologique</li> <li>- Endocrinopathies d'origine immunologique : diabète, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite</li> <li>- Neuropathies d'origine immunologique : syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique/myasthénie</li> <li>- Méningo-encéphalite d'origine immunologique</li> <li>- Myocardite d'origine immunologique</li> <li>- <b>Néphrite d'origine immunologique*</b></li> <li>- <b>Myosite d'origine immunologique*</b></li> <li>- Réactions liées à la perfusion</li> </ul> |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité embryo-fœtale</li> <li>- Anticorps anti-thérapeutiques</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation concomitante d'autres médicaments immuno-modulateurs</li> <li>- Utilisation concomitante ou séquentielle avec le vaccin BCG intravésical pour le traitement du carcinome urothélial</li> <li>- Utilisation à long terme</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*Les risques en gras sont les risques qui ont été ajoutés au PGR depuis le précédent examen par la CT

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Les trois derniers PBREER couvrant la période du 18 mai 2018 au 17 novembre 2019 ont été transmis par le laboratoire. Sur cette période, 20 signaux de sécurité ont été détectés dont 17 ont été clôturés sur la période (principalement issus d'études cliniques et conduisant majoritairement à une mise à jour du Core Data Sheet) et 3 signaux sont toujours en cours d'évaluation :

- Insuffisance cardiaque de grade 5 sous atezolizumab + bévacicumab
- Histiocytose hémaphagique
- Myosite.

### 8.3.4 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 administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 2759 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus (20 %)

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

Il est également décrit (rubrique 4.8) :

« Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine<sup>33</sup>

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

Il est 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 inflammatoire 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
- Immunogénicité

## 08.4 Données d'utilisation

Aucune donnée d'utilisation n'a été fournie par le laboratoire.

## 08.5 Résumé & discussion

Dans son avis du 9 octobre 2019, la commission s'était basée sur les résultats de l'étude de phase III IMpower150 randomisée, en ouvert, en 3 groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au carboplatine/paclitaxel avec ou sans bevacizumab par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel + bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie. Seuls les résultats de la comparaison du **groupe B : atezolizumab + bevacizumab + carboplatine/paclitaxel** (schéma d'association validé par l'AMM) versus le **groupe C : bevacizumab + carboplatine/paclitaxel** ont été retenus pour cette évaluation. Sur la base de ces résultats, la commission avait octroyé à TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine un SMR modéré en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs

<sup>33</sup> Ces données du RCP n'ont pas été actualisées depuis la date du premier examen par la commission et correspondent aux données disponibles en date du 22 janvier 2018.

n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK. Dans cette indication restreinte concernée par la présente réévaluation, la commission n'avait pas reconnu d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine compte tenu principalement des limites méthodologiques de l'étude (caractère ouvert, analyses sur une sous-population de l'étude...), du gain modeste démontré en termes de survie sans progression dans cette population (+1,5 mois), des incertitudes sur les résultats de survie globale et sur l'effet à long terme et des données de tolérance montrant une toxicité plus importante avec l'ajout de l'atezolizumab<sup>2</sup>.

Lors du précédent examen par la commission, les résultats statistiquement significatifs sur la survie globale étaient issus d'une analyse intermédiaire à 20 mois de suivi médian. Les nouvelles données à l'appui de cette réévaluation sont les résultats de l'analyse finale de survie globale de l'étude IMpower150 réalisée après un suivi médian de 40 mois ainsi que les données actualisées de tolérance.

## ■ Efficacité

Dans l'étude de phase III IMpower150 ayant inclus un total de 1202 patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique, 400 patients ont été randomisés dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) et 400 patients dans le groupe C (Bev+CP), correspondant à la population ITT (N=800). Les patients recevaient en traitement d'induction l'ensemble des traitements sur 4 à 6 cycles de 21 jours puis uniquement le(s) traitement(s) de thérapie ciblée en phase d'entretien. Pour être inclus, les patients devaient être naïfs de chimiothérapie depuis au moins 6 mois. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK devaient avoir progressé ou être intolérants aux thérapies ciblées appropriées.

Les patients étaient en majorité des hommes (60%), d'âge médian de 63 ans, ayant des antécédents de tabagisme (57% anciens fumeurs et 23% de fumeurs actifs). La quasi-totalité des patients avaient un adénocarcinome (95%) et 17% présentaient des métastases hépatiques à l'inclusion. Le score de performance ECOG était de 0 (43%) ou 1 (57%). La grande majorité des patients (86%, n=692/800) n'avait pas de mutations activatrices de l'EGFR ni de réarrangement du gène ALK, définissant la **sous-population ITT-WT**. Parmi ces patients sans anomalies moléculaires, 36% (n=284/800) avaient une signature Teff élevée  $\geq -1,91$ , définissant la **sous-population Teff élevée WT**.

A la date de l'analyse principale, à l'issue d'un suivi médian de 15 mois :

- la médiane de survie sans progression dans la sous-population ITT-WT (premier co-critère de jugement principal) a été de 8,3 mois dans le groupe B versus 6,8 mois dans le groupe C, soit un gain absolu de +1,5 mois en faveur de l'association Atezo+Bev+CP (HR = 0,62, IC<sub>99,4%</sub> [0,46 ; 0,75], p<0,0001, inférieur au seuil de risque alpha de 0,006 pré-spécifié).
- la médiane de survie sans progression dans la population Teff-élevée WT (second co-critère de jugement principal) a été de 11,3 mois dans le groupe B versus 6,8 mois dans le groupe C, soit un gain absolu de + 4,5 mois en faveur de l'association Atezo+Bev+CP (HR = 0,51, IC<sub>99,4%</sub> [0,34 ; 0,74], p<0,0001, inférieur au seuil de risque alpha de 0,006 pré-spécifié).

A la date de la 2<sup>nd</sup>e analyse intermédiaire de la survie globale dans la sous-population ITT-WT (troisième co-critère de jugement principal, analyse intermédiaire prévue au protocole), à l'issue d'un suivi médian de 20 mois, la médiane de survie globale a été de 19,2 mois dans le groupe B versus 14,7 mois dans le groupe C, soit un gain absolu de +4,5 mois en faveur de l'association Atezo+Bev+CP (HR=0,78; IC<sub>98,2%</sub> = [0,61 ; 0,99] ; p=0,0164, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0174 pré-spécifié au protocole). Lors de l'examen initial, la Commission avait émis des réserves sur les résultats de survie globale considérant notamment la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,2 % proche de la valeur seuil de 1 et, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier à 3 et 8 mois.

Les nouvelles données sont les résultats de l'analyse finale de survie globale réalisée après un suivi médian de 40 mois. A cette date, la médiane de survie globale a été de 19,5 mois dans le groupe B versus 14,7 mois dans le groupe C, soit une différence de +4,8 mois en faveur de l'ajout de l'atezolizumab (HR=0,80 ; IC<sub>95%</sub> [0,67 ; 0,95], p=0,0097, inférieur au seuil pré-spécifié de 0,0448).

La qualité de vie a été évaluée dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques du cancer : EORTC QLQ-C30<sup>26</sup> et EORTC QLQ-LC13<sup>27</sup>. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples.

## ► Tolérance

Les données actualisées de tolérance confirment le profil de sécurité connu de l'atezolizumab et déjà mis en évidence lors du précédent examen.

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude dans le groupe B (Atezo+Bev+CP) versus le groupe C (Bev+CP) ont été les nausées (39% versus 32%), la fatigue (35% versus 27%), les diarrhées (33% versus 25%) et la constipation (31% versus 23%). Il a été observé plus d'événements indésirables (EI) de grades 3 ou 4 (65% versus 60%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements (41% versus 26%) dans le groupe B par rapport au groupe C (Bev + CP). Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été principalement de type hématologique : neutropénie (14% versus 12%), hypertension (10% versus 9%), neutropénie fébrile (9% versus 7%), anémie (7% dans les deux groupes). Il est survenu au cours de l'étude 26 EI ayant conduit au décès (6,6% des patients dans le groupe Atezo+Bev+CP versus 22 (5,6% des patients) dans le groupe C (Bev+CP) et 11 dans le groupe A (Atezo+CP, 2,8% des patients).

Depuis le précédent examen, deux nouveaux risques importants identifiés ont été répertoriés, à savoir la néphrite d'origine immunologique ainsi que la myosite d'origine immunologique.

## ► Discussion

L'actualisation des données de survie globale de l'étude Impower150 apporte un recul supplémentaire de 20 mois sur la survie globale et lève une des incertitudes relevées lors de l'examen initial du dossier, à savoir la persistance de l'effet à long terme en termes de survie. Les nouvelles données de survie montrent en effet que le bénéfice observé se maintient avec un suivi médian de 40 mois.

Cependant, d'autres limites précédemment relevées par la Commission persistent :

- l'étude a été réalisée en ouvert alors qu'une randomisation en double-aveugle était envisageable,
- les co-critères de jugement principaux de survie sans progression ont été évalués par l'investigateur et non par un comité indépendant dans une étude réalisée en ouvert, pouvant induire un biais de mesure dans l'estimation de l'effet du traitement,
- suite à un amendement au protocole en cours d'étude, les analyses principales ont été réalisées dans deux sous-populations de patients de la population ITT sur des critères n'ayant pas fait l'objet d'une stratification initiale, ce qui, bien que prévu par le protocole au vu de données indépendantes faisant suspecter que les tumeurs concernées ne répondaient pas bien à ce traitement, ne garantit plus la comparabilité des groupes ainsi comparés,
- le choix du comparateur (bevacizumab + chimiothérapie) est acceptable mais non optimal dans l'indication revendiquée compte-tenu de sa place en tant que traitement optionnel de 1<sup>ère</sup> ligne et uniquement chez des patients pour lesquels l'utilisation du bevacizumab n'est pas contre-indiquée<sup>11</sup>. Aucune donnée de comparaison par rapport à la chimiothérapie seule ou par rapport à l'association pemetrexed + chimiothérapie n'est disponible. De même, le protocole de l'étude ne prévoyait pas de comparaison de l'association atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapie (groupe B) versus atezolizumab + chimiothérapie (groupe A), ce qui ne permet pas de quantifier l'apport du bevacizumab dans cette association au regard de sa toxicité. A ce sujet, la commission rappelle le risque de complications vasculaires chez certains patients liées à l'utilisation du bévacizumab et relève la proportion plus importante d'EI ayant conduit au décès dans les groupes exposés au bevacizumab (groupe B : 6,6% et groupe C : 5,6%) en comparaison au groupe sans bevacizumab (groupe A : 2,8%),
- le protocole ne prévoyait pas d'analyse démonstrative (avec contrôle du risque alpha) de l'efficacité du traitement selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, ce qui ne permet pas d'apprécier l'efficacité de cette association selon le statut PD-L1,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie à ce stade avancé de la maladie.

Au total, chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK, l'ajout de TECENTRIQ (atézolizumab) au protocole

bevacizumab/carboplatine/paclitaxel en première ligne métastatique s'est traduit par un allongement de la survie sans progression (+ 1,5 mois) et de la survie globale (+4,8 mois après un suivi médian de 40 mois) au prix d'une toxicité plus importante, par rapport au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel, positionné comme une option de traitement dans la stratégie thérapeutique. Aucun bénéfice en termes de qualité de vie n'a été démontré à ce jour.

Par conséquent, en première ligne métastatique chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde sans mutation EGFR ou réarrangement ALK, compte tenu des données de survie globale, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité de l'ajout de TECENTRIQ (atézolizumab) au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel par rapport au protocole bevacizumab/carboplatine/paclitaxel chez les patients éligibles à cette option de traitement. Toutefois, faute de données comparatives, l'impact supplémentaire de cette quadruple association par rapport aux immunothérapies existantes à base de pembrolizumab éventuellement associé à un doublet platine ne peut être évalué. En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie, l'impact sur ce critère à ce stade avancé de la maladie n'est pas démontré.

En conséquence, TECENTRIQ (atézolizumab) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

## 08.6 Programme d'études

Dans l'indication faisant l'objet du présent avis, aucune étude n'est en cours ou prévue.

Dans d'autres indications :

| Indication                                                                                                                                | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Disponibilité des données              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IV <b>épidermoïde et non épidermoïde</b> , naïfs de traitement                              | <b>Atezolizumab 1 200 mg vs.</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li><b>pour les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde : pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> IV + au choix carboplatine IV (dose pour atteindre une AUC de 6 mg/ml/min) ou cisplatine 45 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines sur 4 ou 6 cycles puis maintenance pemetrexed seul</b></li> <li><b>pour les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde : gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> J1-J8, + au choix carboplatine ou cisplatine toutes les 3 semaines sur 4 à 6 cycles, suivi de soins de support</b></li> </ul> | Résultat finaux attendus en avril 2020 |
| Patients adultes atteints d'un CBNPC de stade Ib-IIIa <b>épidermoïde et non épidermoïde</b> , après résection et chimiothérapie adjuvante | <b>Après administration de 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine</b> (précédant la randomisation), <b>atezolizumab 1 200 mg</b> administré par voie IV toutes les 3 semaines sur 16 cycles<br><b>vs. soins de support</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Résultats attendus courant 2020        |

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires<sup>34</sup> (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK ou réarrangement de ROS1), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur, de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patients<sup>7,9</sup>.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou BRAF et de réarrangement des gènes ALK ou ROS1<sup>7,10</sup> le traitement standard historique de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients sans comorbidités majeures et avec un indice de performance ECOG 0 à 2 repose sur la chimiothérapie associant un sel de platine à l'une des molécules suivantes : paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, vinorelbine ou pemetrexed, selon l'âge du patient (< ou ≥ 70 ans). La durée optimale de la chimiothérapie est de 4 à 6 cycles selon la stabilité de la maladie et la réponse au traitement.

L'association de bevacizumab à un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine est une option de traitement en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, chez certains patients en l'absence de contre-indication et en cas de statut ECOG de 0 ou 1<sup>10,11</sup>. Les patients ayant conservé un score ECOG 0 ou 1 et répondeurs ou stables après 4 cycles de doublet de chimiothérapie peuvent poursuivre un traitement d'entretien par bevacizumab si utilisé en première ligne, et/ou pemetrexed.

Récemment l'immunothérapie a modifié ces standards. Ainsi, le pembrolizumab est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention du CBNPC métastatique non-épidermoïde :

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

**Tableau 9. Traitements disponibles dans le CBNPC localement avancé ou métastatique non épidermoïde en l'absence d'altération moléculaire**

|                    | Expression PD-L1 :                                                                                                                                                   |                                                   |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                    | ≥ 50%                                                                                                                                                                | < 50%                                             |
| 1 <sup>ère</sup> L | pembrolizumab<br><br><i>AMM : 2017<br/>SMR important ASMR III</i>                                                                                                    | chimiothérapie à base de platine<br><br><i>NA</i> |
|                    | Ou<br>pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine<br><br><i>AMM : 2018<br/>SMR important ASMR III</i>                                                               |                                                   |
|                    | Ou (option de traitement si absence de CI <sup>11</sup> )<br>bevacizumab + paclitaxel +carboplatine<br><br><i>AMM : 2007<br/>SMR important ASMR V</i>                |                                                   |
|                    | Ou (alternative si absence de CI <sup>11</sup> )<br>atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel +carboplatine<br><br><i>(Avis de 09/10/19, objet de la réévaluation)</i> |                                                   |

<sup>34</sup> Lors du diagnostic, une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu en cas de : cancer non épidermoïde de stade III et IV, et de cancer épidermoïde chez des non - fumeurs de stade III et IV.

**Place de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel dans la stratégie thérapeutique :**

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

En l'absence d'analyse à caractère démonstratif selon l'expression du score de proportion tumorale [TPS] PD-L1, l'efficacité de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine selon le statut PD-L1 n'est pas connue. Par ailleurs, la commission rappelle que la place de TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel vis-à-vis du pembrolizumab (en monothérapie chez les patients avec une expression PD-L1  $\geq 50$  % ou en association à une chimiothérapie quel que soit le statut d'expression PD-L1) n'est pas connue, faute de données comparatives. Le choix du traitement entre immunothérapie seule et immunochimiothérapie doit tenir compte des données validées en termes d'efficacité et de tolérance (bénéfice/risque) de chacune des modalités.

La Commission met en garde sur le risque de complications vasculaires lié à l'utilisation du bevacizumab chez certains patients (cf RCP du produit) et rappelle qu'un traitement par bevacizumab ne peut être envisagé qu'en l'absence de contre-indications (cf. avis de la commission de la transparence du 25/05/2016 relatif à AVASTIN).

Pour rappel, chez les patients dont les tumeurs ont une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab et à la chimiothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, faute de donnée clinique disponible (cf avis du 9 octobre 2019).

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

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

► TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est un traitement à visée curative.

► Malgré la démonstration d'une supériorité de l'association atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapie par rapport à l'association chimiothérapie + bevacizumab, comparateur acceptable mais non optimal (cf. rubrique 08.5 Résumé et Discussion) sur la survie globale dans une étude de phase III ouverte et prenant en compte à la fois les données de tolérance de l'étude rapportant une toxicité plus importante avec l'ajout de l'atezolizumab et la toxicité connue du bevacizumab ajouté à la chimiothérapie,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette quadruple association reste moyen chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK.

► Il existe des alternatives médicamenteuses en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique (cf. rubrique 06. Comparateurs cliniquement pertinents).

► Chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutations d'EGFR ou de réarrangement ALK, TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, au paclitaxel et carboplatine constitue une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique (cf. rubrique 09. Place dans la stratégie thérapeutique).

#### **Intérêt de Santé Publique :**

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC non épidermoïde, en particulier au stade métastatique,
- de l'incidence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié (supériorité démontrée de l'association atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapie par rapport à l'association bevacizumab + chimiothérapie en termes de survie sans progression et de survie globale),
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine reste modéré en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique », uniquement chez les patients dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK et aux posologies de l'AMM.**

Pour rappel, conformément à l'avis du 9 octobre 2019, la Commission a considéré que le service médical rendu par TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et

carboplatine est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+), après échec des thérapies ciblées appropriées.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (gain absolu modeste de + 1,5 mois),
- des nouvelles données de survie globale (+4,8 mois en médiane en faveur de l'ajout de l'atezolizumab ; HR=0,80 ; IC95% [0,67 ; 0,95]) après un recul supplémentaire d'environ 20 mois (soit au total 40 mois de suivi médian), qui montrent un maintien du gain déjà démontré,

et malgré :

- les limites méthodologiques de l'étude IMpower150 impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude, les analyses principales réalisées dans une sous-population non stratifiée de l'étude,
- les données de tolérance rapportant davantage d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (65% versus 60%), des EI ayant entraîné l'arrêt d'un traitement de l'étude (41% versus 26%) et d'EI ayant conduit au décès (6,6% versus 5,6%),
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,

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

## 010.3 Population cible

A l'occasion de cette réévaluation, le périmètre de remboursement défini par la Commission en 2019 n'est pas changé. Par conséquent et en l'absence de nouvelles données épidémiologiques, la population cible précédemment estimée n'est pas modifiée (cf. avis du 9 octobre 2019).

# 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

Sans objet

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                          | Date d'examen : 9 septembre 2020<br>Date d'adoption : 23 septembre 2020<br>Date d'audition du laboratoire : 21 octobre 2020                                                                                                         |
| <b>Parties prenantes / expertise externe</b>                            | Non                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Présentations concernées</b>                                         | <u>TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion</u><br>1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6)                                                                                                                  |
| <b>Demandeur</b>                                                        | ROCHE                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Liste concernée</b>                                                  | Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                        |
| <b>AMM</b>                                                              | Date initiale (procédure centralisée) : 21 septembre 2017<br>Date de l'extension d'indication dans l'indication du présent avis (procédure centralisée) : 5 mars 2019<br>L'AMM est associée à un PGR.                               |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I<br>Médicament réservé à l'usage hospitalier<br>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement |
| <b>Code ATC</b>                                                         | L01XC32                                                                                                                                                                                                                             |

### 013.1 Stratification du niveau d'expression PD-L1 utilisée dans l'étude IMpower 150

Dans le cadre du développement clinique de TECENTRIQ, le score PD-L1 par immunohistochimie (VENTANA PD-L1 – SP142), utilisant un anticorps de lapin anti-humain PD-L1, a été élaboré pour définir l'expression PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC). Il a été utilisé pour stratifier les patients selon leur niveau d'expression PD-L1 dans l'étude IMpower 150.

La définition des différentes classes de TC et d'IC d'une part, et les différentes combinaisons d'autre part sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 10. Classification des critères PD-L1 définis par immunohistochimie**

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

**Tableau 11. Combinaisons des critères PD-L1**

| Description des critères par immunohistochimie                                                                                                                                           | Niveau d'expression PD-L1 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Marquage PD-L1 (quel que soit l'intensité) de ≥5% des TC ; OU marquage PD-L1 avec une couverture des IC ≥5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes).   | TC2/3 ou IC2/3            |
| Marquage PD-L1 (quel que soit l'intensité) de ≥50% des TC ; OU marquage PD-L1 avec une couverture des IC ≥5% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes).  | TC3 ou IC2/3              |
| Marquage PD-L1 (quel que soit l'intensité) de ≥50% des TC ; OU marquage PD-L1 avec une couverture des IC ≥10% de l'aire de la tumeur (cellules tumorales et autres cellules adjacentes). | TC3 ou IC3                |

IC : Cellules immunitaires infiltrant la tumeur ; TC : C

## 013.2 Analyses en sous-groupe de la survie globale évaluée par l'investigateur (population ITT-WT, date d'analyse du 13 septembre 2019) – étude IMpower 150

| Baseline Risk Factors                | Total<br>n | Bev+CP<br>(Randomized)<br>(N=338) |        |                    | Atezo+Bev+CP<br>(Randomized)<br>(N=359) |        |                    | Hazard<br>Ratio | 95% Wald<br>CI | Atezo+Bev+CP<br>(Randomized)<br>better | Bev+CP<br>(Randomized)<br>better |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------------|--------|--------------------|-----------------------------------------|--------|--------------------|-----------------|----------------|----------------------------------------|----------------------------------|
|                                      |            | n                                 | Events | Median<br>(Months) | n                                       | Events | Median<br>(Months) |                 |                |                                        |                                  |
| All Patients                         | 697        | 338                               | 265    | 14.7               | 359                                     | 258    | 19.5               | 0.80            | (0.67, 0.95)   |                                        |                                  |
| Sex                                  |            |                                   |        |                    |                                         |        |                    |                 |                |                                        |                                  |
| Female                               | 269        | 129                               | 96     | 16.7               | 140                                     | 101    | 19.5               | 0.92            | (0.70, 1.22)   |                                        |                                  |
| Male                                 | 428        | 209                               | 169    | 14.0               | 219                                     | 157    | 19.5               | 0.72            | (0.58, 0.90)   |                                        |                                  |
| Liver Metastasis at Enrollment       |            |                                   |        |                    |                                         |        |                    |                 |                |                                        |                                  |
| Yes                                  | 94         | 47                                | 41     | 9.0                | 47                                      | 40     | 13.1               | 0.69            | (0.45, 1.08)   |                                        |                                  |
| No                                   | 603        | 291                               | 224    | 16.9               | 312                                     | 218    | 19.8               | 0.81            | (0.67, 0.98)   |                                        |                                  |
| TC/IC Strat Factor from IxRS Group 2 |            |                                   |        |                    |                                         |        |                    |                 |                |                                        |                                  |
| TC3 or IC2/3                         | 180        | 85                                | 57     | 18.2               | 95                                      | 57     | 26.4               | 0.78            | (0.54, 1.13)   |                                        |                                  |
| TC0/1/2 and IC0/1                    | 517        | 253                               | 208    | 14.1               | 264                                     | 201    | 18.7               | 0.81            | (0.67, 0.98)   |                                        |                                  |
| Age Group 4 Categories (yr)          |            |                                   |        |                    |                                         |        |                    |                 |                |                                        |                                  |
| <65                                  | 376        | 185                               | 141    | 14.3               | 191                                     | 138    | 18.9               | 0.83            | (0.65, 1.04)   |                                        |                                  |
| 65 to 74                             | 251        | 118                               | 92     | 15.8               | 133                                     | 89     | 22.9               | 0.72            | (0.54, 0.97)   |                                        |                                  |
| 75 to 84                             | 65         | 33                                | 30     | 14.1               | 32                                      | 28     | 16.7               | 0.97            | (0.58, 1.62)   |                                        |                                  |
| ≥85                                  | 5          | 2                                 | 2      | 19.8               | 3                                       | 3      | 6.3                | >999.99         | (0.00, NE)     |                                        |                                  |

## 013.3 Résultats exploratoires de la survie globale selon l'expression PD-L1 (population ITT-WT, date d'analyse du 13 septembre 2019 – étude IMpower 150)

| Expression PD-L1           | Médianes de SG (mois)               |  |
|----------------------------|-------------------------------------|--|
|                            | HR (IC95%) groupe B versus groupe C |  |
| TC1/2/3 ou IC1/2/3 (n=192) | Groupe B : médiane de 22,5 mois     |  |
|                            | Groupe C : médiane de 16,0 mois     |  |
|                            | HR = 0,73 (0,57 ; 0,94)             |  |
| TC0 ou IC0 (n=167)         | Groupe B : médiane de 16,9 mois     |  |
|                            | Groupe C : médiane de 14,1 mois     |  |
|                            | HR = 0,90 (0,71 ; 1,14)             |  |