

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

atezolizumab

TECENTRIQ 840 mg et
1200 mg,

solution pour perfusion

TECENTRIQ 1875 mg,

solution injectable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2025

→ Cancer du poumon

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement de TECENTRIQ en monothérapie dans « le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les critères de sélection). »

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Prenant en compte :

- les résultats observés dans l'étude IPSOS avec une différence jugée modeste en survie globale (critère de jugement principal) de 1,1 mois sur les médianes par rapport à une monochimiothérapie au choix de l'investigateur (vinorelbine ou gemcitabine) : HR = 0,78 IC95% [0,63 ; 0,97] ; p=0,028. La médiane de survie globale a été de 10,3 mois dans le groupe atezolizumab versus 9,2 mois dans le groupe chimiothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) ;
- l'absence de démonstration en survie sans progression (critère de jugement exploratoire) ;
- l'incertitude sur la transposabilité des résultats observés dans cette étude, au regard de critères d'inéligibilité à un traitement à base de sels de platine non consensuels, d'une population incluse dans l'étude hétérogène, et des résultats non robustes dans la population AMM issus d'une analyse post-hoc (chez 89% de la population ITT), cf. 4. Discussion ;
- un comparateur discutable dans la population considérée ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie à un stade avancé de la maladie ;
- le surcroît de toxicité en termes d'événements indésirables graves (48,7% vs. 37,1%), et d'événements d'intérêt particulier (34% vs. 18,4%) ;

la Commission de la Transparence considère que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponible.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude IPSOS	10
3.3 Profil de tolérance	17
3.3.1 Données issues de l'étude clinique IPSOS	17
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risques (PGR)	18
3.3.3 Données issues des PSURs	18
3.4 Modification du parcours de soins	19
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22
6. Annexes	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « TECENTRIQ en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les critères de sélection). » Selon le RCP de TECENTRIQ (atezolizumab) : « les critères de sélection suivants définissent les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine inclus dans l'indication thérapeutique : – patients âgés > 80 ans, – ou avec un indice de performance ECOG de 3, – ou patients avec un indice de performance ECOG de 2 combiné à des comorbidités significatives*, – ou patients âgés ≥ 70 ans en association avec des comorbidités significatives*. » *Les comorbidités significatives évaluées par le médecin traitant sont liées à des affections cardiaques, des affections du système nerveux, des affections psychiatriques, des affections vasculaires, des affections rénales, des troubles du métabolisme et de la nutrition, ou des affections pulmonaires contre-indiquant un traitement à base de sels de platine.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Atezolizumab (code ATC : L01FF05) TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 14 mL (CIP : 34009 550 678 9 4) TECENTRIQ 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 420 0 6) TECENTRIQ 1 875 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 15 ml (CIP : 34009 551 001 4 0)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date AMM initiale (procédure centralisée) : 21/09/2017 Date de l'extension indication : 26/08/2024 « TECENTRIQ en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP pour les critères de sélection). » L'AMM est associée à un PGR.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	« TECENTRIQ doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

	<i>Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial, d'un CSTN ou d'un CBNPC</i> TECENTRIQ en monothérapie <i>Si spécifiée dans l'indication</i>, la sélection des patients à traiter par TECENTRIQ, sur la base de l'expression tumorale de PD-L1, doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1 et 5.1 du RCP). [...] Posologie La dose recommandée de TECENTRIQ est soit de 840 mg administrée par voie intraveineuse toutes les deux semaines, soit de 1 200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines, soit de 1 680 mg administrée par voie intraveineuse toutes les quatre semaines, soit de 1 875 mg administrée toutes les trois semaines par voie sous-cutanée [...] » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Etats-Unis : aucune demande de prise en charge n'a été effectuée. – Allemagne : prise en charge dans l'indication de l'AMM
Autres indications de l'AMM	TECENTRIQ (atezolizumab) est également indiqué dans le carcinome urothélial, le cancer bronchique à petites cellules, le cancer du sein triple négatif, et le carcinome hépatocellulaire (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La Commission de Transparence a déjà évalué TECENTRIQ (atezolizumab) dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en 1ère ligne : – En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, TECENTRIQ est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique dont les patients n'ont pas de mutation à l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK. Réévaluation, avis CT du 21/10/2020¹ (SMR modéré, ASMR IV). – En monothérapie, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou $\geq$ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif). Extension d'indication, avis CT du 13/10/2021² (SMR important, ASMR IV). – Mise à disposition de la nouvelle présentation dosée à 840 mg obtenue le 20/08/2021, étendant les schémas posologiques de 840 mg toutes les deux semaines et 1680 mg toutes les quatre semaines. Complément de gamme, avis CT du 17/11/2021³ (même niveau de SMR que le dosage à 1200 mg).

¹ TECENTRIQ – Avis CT du 21/10/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460_TECENTRIQ_PIC_REEV_AvisDef_CT18460.pdf

² TECENTRIQ – Avis CT du 13/10/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/tecentriq_pic_ei_avisdef_ct19346.pdf

³ TECENTRIQ – Avis CT du 17 novembre 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19545_TECENTRIQ_PIS_INS_Avis%20def_CT19545.pdf

	– Mise à disposition de la nouvelle présentation en solution injectable dosée à 1 875 mg dans les indications actuellement remboursables de TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg. Complément de gamme, avis CT du 10/04/2024⁴ (même niveau de SMR que les dosages à 1200 mg et 840 mg).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 mai 2025. • Date d'adoption : 28 mai 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon. Les CBNPC regroupent deux grands sous-types histologiques :

- les carcinomes épidermoïdes (15 à 25% des cas) ;
- les carcinomes non épidermoïdes (75 à 85% des cas, incluant entre autres les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

L'âge médian au diagnostic de cancer du poumon est de 68 ans chez les hommes et de 66 ans chez les femmes avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les symptômes du cancer du poumon ne sont pas spécifiques et peuvent être respiratoires, ORL, une altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou fonction des localisations des métastases. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides (52 777 nouveaux cas par an en 2023). Avec 30 400 décès estimés en 2021, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme⁵. Le taux de survie nette standardisée à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 est de 20%.

Selon les données de la base américaine (USA) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2010 et 2018, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 5% pour les stades métastatiques (stade IV), de 30% pour les stades localement avancés (stade III), et de 60% pour les stades localisés (stades I-II).

⁴ TECENTRIQ – Avis CT du 10/04/2024. Disponible en ligne : [TECENTRIQ 1 875 mg](#).

⁵ INCA. Panorama des cancers en France – Édition 2024. Consultable sur le site internet : [Panorama des cancers en France – Édition 2024](#)

2.2 Prise en charge actuelle

Le choix du traitement du cancer des poumons non à petites cellules (CBNPC) dépend, entre autres, de l'histologie (épidermoïde/non épidermoïde), du stade de la maladie, du sous-type moléculaire, de l'état général et des comorbidités du patient. Les options thérapeutiques incluent la chirurgie, la radiothérapie et un traitement systémique, souvent combinées en un concept appelé « multimodal ».

Le traitement de référence de 1^{ère} ligne du CBNPC localement avancé non résécable, ou métastatique, en l'absence d'anomalies moléculaires (notamment mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS1), repose sur l'immunothérapie ou l'immunochimiothérapie selon l'expression du PD-L1.

Le pembrolizumab est un traitement de 1^{ère} intention :

- en monothérapie, chez les patients PD-L1 $\geq 50\%$ ⁶,
- en association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :
- en association à une chimiothérapie de pémétrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde⁷,
- en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde⁸,

D'autres immunothérapies constituent des alternatives au pembrolizumab en tant que traitement de 1^{ère} ligne. Leur positionnement vis-à-vis du pembrolizumab ne peut cependant pas être déterminé. Il s'agit de :

- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine⁹,
- LIBTAYO (cémipilimab) en monothérapie (PD-L1 $\geq 50\%$ uniquement)¹⁰,
- TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie (toute histologie, PD-L1 $\geq 50\%$ uniquement)¹¹ ou en association (CBNPC non épidermoïde uniquement)¹²,
- IMFINZI/IMJUDO (durvalumab/trémélimumab)¹³.

Les dernières recommandations de l'AURA¹⁴ (2025) préconisent par ailleurs les traitements suivants dans des situations cliniques spécifiques :

➔ **En fonction de l'état général du patient (Performance Status- PS)**

Pour les patients atteints d'un CBNPC de PS 2

- Un doublet à base de carboplatine et chimiothérapie de 3^e génération est recommandé, avec prise en compte du risque de sur-toxicité associé (Grade B).

⁶ KEYTRUDA – Avis CT du 17/05/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf

⁷ KEYTRUDA – Avis CT du 20/02/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf

⁸ KEYTRUDA – Avis CT du 09/10/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf

⁹ OPDIVO/YERVOY – Avis CT du 19/10/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19585_OPDIVO_YERVOY_PIC_REEV_AvisDef_CT19585&19586.pdf

¹⁰ LIBTAYO – Avis CT du 06/10/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19371_LIBTAYO_POUMON_PIC_EI_AvisDef_CT19371.pdf

¹¹ TECENTRIQ – Avis CT du 13/10/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/tecentriq_pic_ei_avisdef_ct19346.pdf

¹² TECENTRIQ – Avis CT du 21/10/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460_TECENTRIQ_PIC_REEV_AvisDef_CT18460.pdf

¹³ IMFINZI/TREMELIMUMAB – Avis CT du 30/08/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20228_IMFINZI_TREMELIMUMAB_ASTRAZENECA_PIC_INS_EI_AvisDef_CT20228-20227.pdf

¹⁴ Recommandations AURA (2025). Cancer bronchique non à petites cellules. Disponible en ligne : [CBNPC_2025.pdf](#)

- Une immunothérapie en monothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (Grade C).
- Une monochimiothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 50\%$ non éligibles aux sels de platine (Grade B).

Pour les patients atteints d'un CBNPC de PS 3-4

- Les soins de support sont recommandés afin d'améliorer l'état général du patient et lui assurer la meilleure qualité de vie possible.

→ En fonction de l'âge du patient

Patients âgés (≥ 70 ans)¹⁵ atteints de CBNPC métastatique

- Un doublet de chimiothérapie à base de carboplatine mensuel (J1) et paclitaxel hebdomadaire (J1-J8-J15) (4 cycles) est recommandé chez les patients avec un PS 0-1 (Grade A).
- Une monochimiothérapie peut être proposée chez les patients non éligibles aux sels de platine (Grade B)
- Une immunothérapie en monothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (Grade C).

A noter que les dernières recommandations AURA (2025) précisent que l'atezolizumab ne peut être recommandé dans cette indication.

Il est indiqué : « L'étude IPSOS a inclus des patients avec un CBNPC « inéligibles à un sel de platine » en raison soit de leur état général (PS 2 ou 3), soit de leur âge (PS 0 ou 1 si ≥ 70 ans avec des comorbidités substantielles ou autre contre-indication aux sels de platine). Les patients EGFR mutés (L858R ou del-19) et ALK étaient exclus. [...] Le bras contrôle de cette étude n'est pas le traitement de référence de 1ère ligne du sujet fragile en France et l'atezolizumab n'a pas l'AMM chez les CBNPC $< 50\%$. De plus, cette étude n'a pas inclus de patients en France. Dès lors, l'atezolizumab ne peut être recommandé dans cette indication et suite aux résultats de cette étude. »

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date l'avis	de SMR	ASMR
GEMZAR (gemcitabine) Lilly et génériques (Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Sandoz, Sun)	En association au cisplatine en 1ère ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	NA*	NA*	NA*

¹⁵ En France, tout patient âgé de plus de 75 ans doit bénéficier d'un repérage de la fragilité gériatrique. Toutefois, la majorité des essais cliniques concernant le traitement de 1re ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique et dédiés aux sujets âgés ont été menés sur des effectifs de patients âgés de 70 ans ou plus. L'âge de 70 ans constitue donc le seuil de définition du sujet âgé retenu pour les présentes recommandations de bonnes pratiques cliniques.

NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre et génériques (Accord, Arrow, Medac, Sandoz)	Cancer du poumon non à petites cellules.	16/03/2016 (RI)	Important (Sans ISP)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge habituelle du CBNPC.
TECENTRIQ (atezolizumab) Roche	En monothérapie 1ère ligne du CBNPC métastatique avec PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif).	13/10/2021 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie.
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En monothérapie, 1ère ligne du CBNPC métastatique, avec PD-L1 ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.	17/05/2017 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine.
LIBTAYO (cemiplimab) Sanofi-Aventis	En monothérapie 1ère ligne du CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.	06/10/2021 (Inscription)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant le pembrolizumab.

Les recommandations européennes de 2023¹⁶ (ESMO) et françaises de 2025¹⁴ (AURA) préconisent le docetaxel et le pemetrexed (uniquement pour les CBNPC non épidermoïdes), en monothérapie (hors AMM), au même titre que la monochimiothérapie par gemcitabine ou par vinorelbine.

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par des alternatives disponibles dont l'immunothérapie. Néanmoins il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'extension d'indication de TECENTRIQ (atezolizumab) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, inéligibles à un traitement à base de sels de platine, repose sur l'étude IPSOS, multicentrique, conduite en ouvert, comparative versus une chimiothérapie en monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine au choix de l'investigateur).

¹⁶ Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude IPSOS

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, contrôlée, randomisée, dont l'objectif principal était de comparer la survie globale de l'atezolizumab à une chimiothérapie en monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine au choix de l'investigateur) chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC localement avancé ou en rechute après une radiochimiothérapie ou une chirurgie (stade IIIB¹⁷, inéligibles à un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV) et inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine en raison de la fragilité de leur état de santé (ECOG $\geq$ 2) ou de leur âge ($\geq$ 70 ans) et des comorbidités associées.

L'étude a débuté le 11/09/2017 (1^{er} patient inclus) et le dernier patient a été inclus le 23/09/2019.

Selon le plan d'analyse statistique, deux analyses étaient prévues au protocole pour le critère de jugement principal (survie globale) : une analyse intermédiaire (après 304 événements) et l'analyse finale (après 380 événements ou après un suivi d'au moins 54 mois du 1^{er} patient inclus). Le laboratoire n'a communiqué que les résultats de l'analyse finale (30/04/2022) qui sont présentés ci-après.

Cette étude a fait l'objet de nombreux amendements au protocole (7 versions) du 29/01/2017 au 22/12/2021, avec notamment l'ajout de l'analyse intermédiaire de la survie globale en cours d'étude (19/12/2019).

A la date du gel de base du 30 avril 2022, 453 patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 avec :

- 302 patients dans le groupe atezolizumab ;
- 151 patients dans le groupe chimiothérapie (gemcitabine ou vinorelbine).

La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants :

- sous-type histologique (épidermoïde vs. non épidermoïde),
- statut PDL-1 par dosage immunohistochimique (SP142) (TC3 ou IC3 (positif) vs. TC0/1/2 ou IC0/1/2 (négatif) vs. inconnu),
- métastases cérébrales (oui vs. non).

Traitements reçus

Dans chaque groupe les traitements ont été les suivants :

- ➔ **Groupe atezolizumab (n=302)** : atezolizumab, 1 200 mg par perfusion intraveineuse (IV) à J1 et J21 de chaque cycle.
- ➔ **Groupe chimiothérapie, laissée au choix de l'investigateur (n=151)** :
 - **Vinorelbine** : par voie orale ou perfusion IV :
 - 60-80 mg/m² par voie orale aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours ou aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours ou,
 - 25-30 mg/m² par perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours ou aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, respectivement.Les cycles de traitement pouvaient durer 21 ou 28 jours.
 - **Gemcitabine** : par perfusion IV de 1000-1250 mg/m² aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours ou aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

¹⁷ Selon la 7^{ème} édition de l'American Joint Commission on Cancer (AJCC)

Les cycles de traitement pouvaient durer 21 ou 28 jours.

Population de l'étude

Principaux critères d'inclusion

- diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de CBNPC avancé ou en rechute (stade IIIB ne pouvant bénéficier d'un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV)¹⁷ ;
- absence de mutation EGFR (L858R ou délétions de l'exon 19) ou de réarrangement du gène ALK documentée ;
- absence d'antécédent de traitement systémique du CBNPC avancé ou en rechute (stade IIIB ne pouvant bénéficier d'un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV)¹⁷ ;
- patient considéré comme inéligible à recevoir un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine **selon l'investigateur** en raison d'un score **ECOG de 2 ou 3**.

Cependant, les patients ≥ 70 ans avec un score ECOG de 0 ou 1 pouvaient être inclus s'ils présentaient des :

- **comorbidités importantes ;**
- **contre-indication(s) à toute chimiothérapie à base de sels de platine.**

Principaux critères d'exclusion

- patients âgés ≤ 70 ans avec un score ECOG de 0 ou 1 ;
- métastases cérébrales actives ou non traitées, déterminées par tomodensitométrie, ou imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- **Les malades avec antécédent de métastases du SNC asymptomatiques et traitées pouvaient être inclus sous certaines conditions¹⁸.**

Parmi les patients inclus (65,8% caucasiens), il s'agissait majoritairement d'hommes (72,4%), d'âge médian 75,0 ans (min-max : 33-94) dont 72,8% avec un âge ≥ 70 ans et 30,9% avec un âge ≥ 80 ans. Il s'agissait de fumeurs actuels (19%) ou pour la majorité d'anciens fumeurs (68,9%). Le stade ECOG était de 0, 1, 2 et 3 : 1,5 % (ECOG 0), 15,0 % (ECOG 1), **75,9 % (ECOG 2) et 7,5 % (ECOG 3)**. On peut noter un pourcentage plus élevé de patients avec le statut ECOG 0-1 dans le groupe atezolizumab que dans le groupe chimiothérapie (18,6% versus 12,6%) et moins élevé avec le statut ECOG 2-3 dans le groupe atezolizumab que dans le groupe chimiothérapie (81,5% versus 87,4%).

L'histologie était épidermoïde chez 42,6% des patients et non-épidermoïde chez 57,4% des patients. Des métastases cérébrales étaient présentes chez environ 9% des patients. Il s'agissait de CBNPC sans mutation EGFR (88,3%) ou ALK (87,4%) et pour chacune de ces mutations EGFR/ALK, celle-ci

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

- maladie mesurable en dehors du SNC
- seules 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 asymptomatiques 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.

n'a pas été recherchée chez environ 11% des patients. Le stade était majoritairement métastatique (IV) (86,3%) ou localement avancé (IIIb) non éligible à un traitement multimodal (13,7%).

Le statut PD-L1 était le suivant : TC < 1 % (46,8 %), 1 à 49 % (28,7 %) et ≥ 50 % (16,6 %) avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) et 7,9 % des patients avaient un statut d'expression de PD-L1 inconnu.

On note un pourcentage plus élevé de patients avec une radiothérapie préalable à l'inclusion dans les deux groupes : 29,1% dans le groupe atezolizumab vs. 20,5% dans le groupe chimiothérapie.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude IPSOS

	Atezolizumab (N = 302)	Chimiothérapie (N = 151)	Total (N = 453)
Age, ans			
Moyenne	73,6 (9,1)	73,8 (8,5)	73,7 (8,9)
Médiane	75,0	75,0	75,0
Min ; Max	33 ; 94	37 ; 89	33 ; 94
Groupe d'âge (ans), n (%)			
< 65	46 (15,2)	19 (12,6)	65 (14,3)
65 - 74	100 (33,1)	51 (33,8)	151 (33,3)
75 – 84	141 (46,7)	72 (47,7)	213 (47,0)
≥ 85	15 (5,0)	9 (6,0)	24 (5,3)
Groupe d'âge (ans), n (%)			
< 70	80 (26,5)	43 (28,5)	123 (27,2)
≥ 70	222 (73,5)	108 (71,5)	330 (72,8)
Groupe d'âge (ans), n (%)			
< 80	205 (67,9)	108 (71,5)	313 (69,1)
≥ 80	97 (32,1)	43 (28,5)	140 (30,9)
Sexe, n (%)			
Homme	220 (72,8)	108 (71,5)	328 (72,4)
Femme	82 (27,2)	43 (28,5)	125 (27,6)
Indice de performance PS ECOG, n (%)			
0	7 (2,3)	0	7 (1,5)
1	49 (16,2)	19 (12,6)	68 (15,0)
2	228 (75,5)	116 (76,8)	344 (75,9)
3	18 (6,0)	16 (10,6)	34 (7,5)
Indice de performance PS ECOG 0 ou 1, et âge ≥ 70, n (%)	56 (18,5)	19 (12,6)	75 (16,6)
Statut tabagique, n (%)			
Non-fumeur	35 (11,6)	20 (13,2)	55 (12,1)
Fumeur actif	58 (19,2)	28 (18,5)	86 (19,0)
Ancien fumeur	209 (69,2)	103 (68,2)	312 (68,9)

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie dans l'étude IPSOS

	Atezolizumab (N = 302)	Chimiothérapie (N = 151)	Total (N = 453)
Type histologique, n (%)			
Épidermoïde	129 (42,7)	64 (42,4)	193 (42,6)
Non épidermoïde	173 (57,3)	87 (57,6)	260 (57,4)
Adénocarcinome	156 (90,2)	81 (93,1)	237 (91,2)
Autre	17 (9,9)	6 (6,8)	23 (8,9)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)			
Stade IIIB	41 (13,6)	21 (13,9)	62 (13,7)
Stade IV	261 (86,4)	130 (86,1)	391 (86,3)
Mutation EGFR, n (%)			
Mutations de l'EGFR autres que L858R ou délétions de l'exon 19	1 (0,3)	1 (0,7)	2 (0,4)
Pas de mutation	269 (89,1)	131 (86,8)	400 (88,3)
Non réalisé	32 (10,6)	19 (12,6)	51 (11,3)
Réarrangement ALK, n (%)			
Non	266 (88,1)	130 (86,1)	396 (87,4)
Non évaluable	3(1,0)	1 (0,7)	4 (0,9)
Non réalisé	33(10,9)	20 (13,2)	53 (11,7)
Statut PD-L1 (test SP142), n (%)			
TC3 ou IC3	18 (6,0)	10 (6,6)	28 (6,2)
TC0/1/2 et IC0/1/2	269 (89,1)	135 (89,4)	404 (89,2)
(TC1/2 et IC0/1/2) ou (TC0 and IC1/2)	112 (37,1)	56 (37,1)	168 (37,1)
TC1/2/3 ou IC1/2/3	130 (43,0)	66 (43,7)	196 (43,3)
TC0 et IC0	157 (52,0)	79 (52,3)	236 (52,1)
Inconnu	15 (5,0)	6 (4,0)	21 (4,6)
Statut PD-L1 (test SP263)*, n (%)			
≥ 50%	50 (16,6)	25 (16,6)	75 (16,6)
< 50%	228 (75,5)	114 (75,5)	342 (75,5)
1 – 49%	77 (25,5)	53 (35,1)	130 (28,7)
≥ 1%	127 (42,1)	78 (51,7)	205 (45,3)
< 1%	151 (50,0)	61 (40,4)	212 (46,8)
Inconnu	24 (7,9)	12 (7,9)	36 (7,9)

Traitements reçus après le traitement de l'étude

Dans la population ITT, les patients du groupe atezolizumab (20,2%) ont reçu un traitement anticancéreux post-traitement dont majoritairement (15,9%) une chimiothérapie, et chez les patients du groupe chimiothérapie (29,8%), il s'agissait majoritairement d'une immunothérapie (18,5%).

Tableau 3 : Traitements anticancéreux reçus après l'arrêt du traitement de l'étude – population ITT

Caractéristiques	Atezolizumab (N=302)	Chimiothérapie (N=151)
Patients avec traitement ultérieur	61 (20,2)	45 (29,8)
Traitements ultérieurs		
Chimiothérapie	48 (15,9)	16 (10,6)
Chimiothérapie avec sels de platines	19 (6,3)	8 (5,3)
Chimiothérapie par pemetrexed	16 (5,3)	5 (3,3)
Chimiothérapie par taxanes	12 (4,1)	6 (4,0)
Chimiothérapie par vinorelbine	11 (3,6)	4 (2,7)
Chimiothérapie par gemcitabine	17 (5,6)	2 (1,3)
Immunothérapie	4 (1,3)	28 (18,5)
Nivolumab	1 (0,3)	13 (8,6)
Atezolizumab	1 (0,3)	9 (6,0)
Pembrolizumab	0 (0,0)	5 (3,3)
ITK anti-EGFR	10 (3,3)	5 (3,3)
Autre	3 (1,0)	1 (0,7)

Résultats

– Résultats sur le critère de jugement principal (survie globale), population en ITT

Au gel de la base du 30/04/2022 (analyse finale), un total de 379 décès a été observé au cours du suivi : 249 (82,5%) décès dans le groupe atezolizumab et 130 (86,1%) décès dans le groupe chimiothérapie avec un suivi médian respectivement de 41,4 mois et 39,9 mois.

La supériorité de l'atezolizumab par rapport à une chimiothérapie en monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine au choix de l'investigateur) a été démontrée en termes de survie globale : HR = 0,78 ; IC_{95%} [0,63 ; **0,97**] ; p=0,028 (< seuil de 0,0428, tenant compte de l'analyse intermédiaire).

La médiane de survie globale a été de 10,3 mois [9,4-11,9] dans le groupe atezolizumab et de 9,2 mois [5,9-11,2] dans le groupe chimiothérapie (vinorelbine ou gemcitabine).

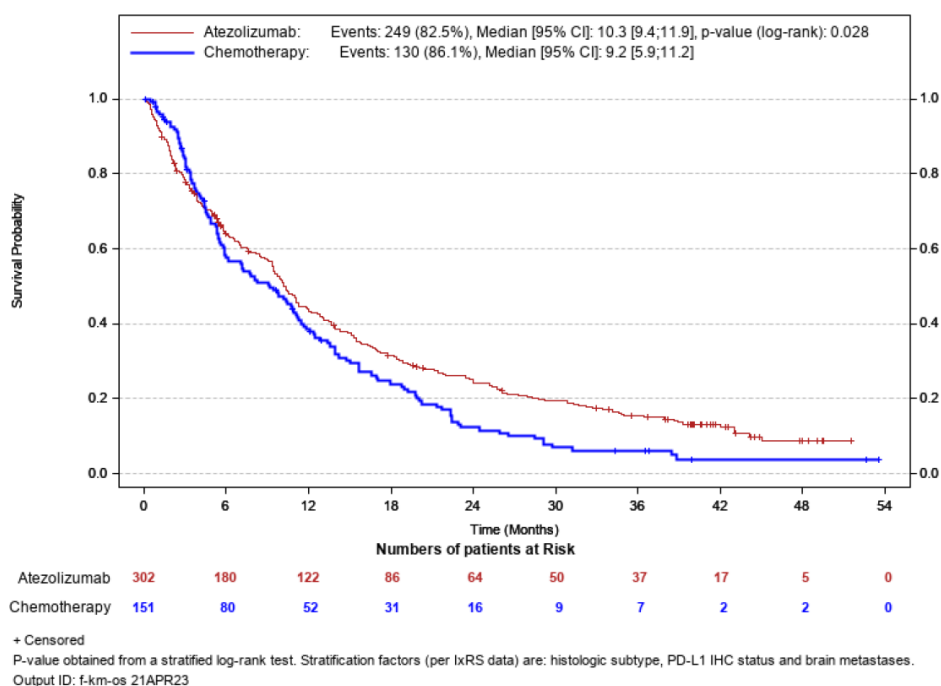


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population ITT

	Atezolizumab (N = 302)	Chimiothérapie (N = 151)
Estimations de Kaplan-Meier de la survie globale (mois)		
Nombre d'événements, n (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Censures, n (%)	53 (17,5%)	21 (13,9%)
Médiane, mois [IC95%1]	10,3 [9,4 ; 11,9]	9,2 [5,9 ; 11,2]
Hazard Ratio (atezolizumab vs chimiothérapie)	0,78	
IC 95%2	0,63 ; 0,99	
Valeur p (log-rank)	0,028	

Analyse complémentaire : un croisement des courbes de survie globale est observé à environ 4 mois. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été testée (test de Schönefeld, $p=0,056$), une analyse du temps de survie moyen restreint (analyse RMST) prévue au protocole mais à un temps défini a posteriori a estimé cette différence moyenne en survie à 3,6 mois IC_{95%} [0,9 ; 6,3] sur 51,5 mois.

L'analyse suivante (analyse RMST) à différents temps a été fournie par le laboratoire :

Horizon temporel	Différence moyenne de temps de survie dans le bras traité
6 mois	-0.1 mois (IC95, -0.5 ; 0.2)
12 mois	0.2 mois (IC95, 0.7 ; 1.0)
24 mois	1.2 mois (-0.5 ; 2.8)
51.5 mois	3.6 mois (0.9 ; 6.3)

Censures : A noter que de nombreuses censures (n=74) ont été observées, et en particulier dans les 6 premiers mois. Les raisons des censures sont présentées dans le tableau ci-dessous. Parmi toutes ces censures de l'étude IPSOS, certaines sont potentiellement informatives avec notamment les patients perdus de vue (15,1% vs. 14,3% dans les deux groupes) ou retirés.

Tableau 4 : Raisons des censures administratives/non administratives dans l'étude IPSOS

	Atezolizumab (N=53)	Chimiothérapie (N=21)	Total (N=74)
Patients en cours d'étude, n (%)	15 (28,3)	0 (0,0)	15 (20,3)
Patients ayant interrompu l'étude, n (%)	38 (71,7%)	21 (100%)	59 (79,7%)
- Perdus de vue	8 (15,1%)	3 (14,3%)	11 (14,9%)
- Retraits d'étude par le patient	15 (28,8%)	13 (61,9%)	28 (37,8%)
- Arrêts par l'investigateur	15 (28,3%)	5 (23,8%)	20 (27,0%)

NB : le plan d'analyse statistique ne prévoyait qu'une censure pour les perdus de vue

De nombreuses analyses en sous-groupes (sans test d'interaction pour étayer une hétérogénéité d'effet) ont été réalisées sur plusieurs variables (cf. annexe).

Analyse post hoc dans le sous-groupe de patients correspondant in fine à la population AMM
sur n=405/453 (89%) patients (n=268/302 dans le groupe atezolizumab et n=137/151 dans le groupe chimiothérapie)

A la demande de l'EMA, une analyse non prévue au protocole, a été réalisée dans le sous-groupe des patients définis comme inéligibles à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine avec de nouveaux critères correspondants in fine à la population AMM (cf. indication AMM et 5.1 du RCP). Ces résultats exploratoires, post-hoc, non ajustés pour la multiplicité des analyses, sont présentés ci-dessous. Ces critères de sélection restent mal définis, et notamment sur les comorbidités associées et leur degré de sévérité, qui restent mal déterminés.

L'analyse exploratoire de la survie globale dans cette population post-hoc suggère une médiane de survie globale de 10,3 mois dans le groupe atezolizumab en monothérapie vs. 9,4 mois dans le groupe chimiothérapie (HR non stratifié = 0,78, IC95 % [0,63 ; **0,98**]).

– Résultats sur les critères de jugement secondaires (non hiérarchisés)

Aucun critère de jugement secondaire n'a été hiérarchisé (survie sans progression, qualité de vie ...). En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires.

Les résultats en termes de survie sans progression sont présentés à titre informatif :

À la date du gel de base du 30 avril 2022 (analyse finale), dans la population ITT, après un suivi médian de 41,4 mois dans le groupe atezolizumab et de 39,9 mois dans le groupe chimiothérapie, la médiane de SSP était de 4,2 mois dans le groupe atezolizumab vs. 4,0 mois dans le groupe chimiothérapie, HR = 0,87 ; IC95% [0,70 ; 1,07].

Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude IPSOS, a été analysée à l'aide des questionnaires spécifiques QLQ-C30 et QLQ-LC13. Dans la mesure où l'étude IPSOS a été réalisée en ouvert, et que

l'évaluation de la qualité de vie était un critère de jugement exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude clinique IPSOS

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 447 patients : 300 patients dans le groupe atezolizumab et 147 patients dans le groupe chimiothérapie.

Événements indésirables (EI) graves

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 146/300 patients (48,7%) dans le groupe atezolizumab et chez 53/147 patients (36,1%) dans le groupe chimiothérapie. L'EIG le plus fréquemment rapporté ($\geq 5\%$) dans les deux groupes a été la pneumonie.

Événements indésirables (EI) de grade ≥ 3

Les EI de grade 3-4 ont été rapportés chez 136/300 patients (45,3%) dans le groupe atezolizumab et chez 71/147 patients (48,3%) dans le groupe chimiothérapie. Les EI de grade 3-4 les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes) ont été : la pneumonie (7,7 vs. 6,8 %), la dyspnée (5,0 % vs. 4,8 %), l'hyponatrémie (5,3 % vs. 3,4 %), la neutropénie (0,7 % vs. 9,5 %) et la diminution du nombre des neutrophiles (0 % vs. 7,5 %).

Les EI de grade 5 ont été rapportés chez 35/300 (11,7%) patients dans le groupe atezolizumab et chez 13/147 (8,8%) patients dans le groupe chimiothérapie.

Décès

Des décès ont été considérés comme liés au traitement chez 3/300 patients (1%) dans le groupe atezolizumab (1 insuffisance ventriculaire gauche aiguë, 1 hépatite d'origine immunologique, et 1 myasthénie grave) et chez 4/147 patients (2,7%) dans le groupe chimiothérapie (2 sepsis, 1 pneumonie et 1 neutropénie fébrile).

Événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement

Les événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 39/300 (13,0%) des patients dans le groupe atezolizumab et chez 20/147 (13,6%) des patients dans le groupe chimiothérapie dont trois de grade 5 dans le groupe atezolizumab (1 hépatite, 1 pneumonie, et une myasthénie grave).

Événements indésirables (EI) d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été rapportés chez 102/300 (34,0%) dans le groupe atezolizumab et chez 27/147 (18,4%) dans le groupe chimiothérapie.

Il y a eu trois EI d'intérêt particulier de grade 5 dans le groupe atezolizumab (1 hépatite, 1 pneumonie, et une myasthénie grave) et ces EI étaient graves chez 20/300 (6,7%) dans le groupe atezolizumab et chez 2/147 (1,4%) dans le groupe chimiothérapie.

Événements indésirables	Groupe atezolizumab (N=300)	Groupe chimiothérapie (N=147)
EI, n (%)	275 (91,7)	143 (97,3)
EI de grade 3-4, n (%)	136 (45,3)	71 (48,3)
EI de grade 5, n (%)	35 (11,7)	13 (8,8)

El graves, n (%)	146 (48,7)	53 (36,1)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	39 (13,0)	20 (13,6)
El ayant entraîné le décès, n (%)	3 (1,0)	4 (2,7)

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TECENTRIQ (atezolizumab) (du 25 juillet 2024 – version 29.1) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hépatite à médiation immunitaire – Pneumopathie à médiation immunitaire – Colite à médiation immunitaire – Pancréatite à médiation immunitaire – Endocrinopathies à médiation immunitaire : diabète, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite) – Neuropathies à médiation immunitaire (syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique / myasthénie grave, paralysie faciale) – Myélite à médiation immunitaire – Méningo-encéphalite à médiation immunitaire – Myocardite à médiation immunitaire – Néphrite à médiation immunitaire – Myosite à médiation immunitaire – Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire – Troubles péricardiques à médiation immunitaire – Lymphohistiocytose hémophagocytaire à médiation immunitaire – Réaction liée à la perfusion
Risques importants potentiels	– Efficacité diminuée ou tolérance réduite en cas d'anticorps anti-médicament – Toxicité embryoto-fœtale
Informations manquantes	Aucune

TECENRIQ (atezolizumab) fait également l'objet de **mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)**¹⁹ en raison du risque d'effets indésirables graves immuno-médiés qui peuvent survenir à tout moment pendant le traitement mais aussi après son arrêt.

3.3.3 Données issues des PSURs

Les données de pharmacovigilance présentées ci-après proviennent du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER n°1130553 du 16 juillet 2024) soumis à l'EMA le 23 juillet 2024 et couvrant la période du 18 mai 2023 au 17 mai 2024.

Durant cette période plusieurs actions ont été prises dont :

- la modification de la section 4.4 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice d'information du patient pour ajouter la notion que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire peut être augmenté chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante (mécanisme d'action PD-L1/PD-1).
- l'ajout de l'insuffisance pancréatique et la maladie cœliaque parmi les effets indésirables attendus mentionnés en 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Sur cette même période, 15 nouveaux signaux de pharmacovigilance dont 11 ont été clôturés et 4 sont toujours en cours, ont été identifiés. Parmi les signaux en cours, 2 signaux (xérose et augmentation de la créatine phosphokinase [CPK] dans le sang) ont été identifiés lors du développement clinique et

¹⁹ [MARR - Atezolizumab - ANSM](#)

2 signaux (neuropathie périphérique et thrombocytopénie immunitaire) ont été identifiés en phase de post-commercialisation.

Il a été conclu au maintien du rapport bénéfice/risque du produit dans les indications approuvées.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Aucune étude supplémentaire n'est envisagée dans l'indication évaluée.

4. Discussion

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication en première ligne de traitement dans une population particulière/spécifique de patients atteints d'un CBNPC avancé, inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine en raison de la fragilité de leur état de santé (ECOG) ou de leur âge et des comorbidités associées.

Au total, lors de l'analyse finale (cut-off du 30/04/2022) de l'étude IPSOS, chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC avancé ou en rechute après une radio-chimiothérapie ou une chirurgie (stade IIIB, selon la 7ème édition de l'American Joint Commission on Cancer (AJCC), inéligible à un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV) et **inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine en raison de la fragilité de leur état de santé (ECOG $\geq$ 2) ou de leur âge ($\geq$ 70 ans) et des comorbidités associées substantielles/contre-indications aux sels de platine**, la supériorité de l'atezolizumab par rapport à une chimiothérapie en monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine au choix de l'investigateur) a été démontrée en termes de survie globale (critère de jugement principal) : HR = 0,78 IC_{95%} [0,63 ; 0,97] ; p=0,028. La médiane de survie globale a été de 10,3 mois [9,4-11,9] dans le groupe atezolizumab versus 9,2 mois [5,9-11,2] dans le groupe chimiothérapie (vinorelbine ou gemcitabine).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère ouvert de l'étude qui peut induire un potentiel biais d'évaluation ou de suivi dans l'étude IPSOS ;
- les nombreuses (n=74) censures notamment précoces et potentiellement informatives observées au cours de l'étude ;
- le choix du comparateur (chimiothérapie au choix : gemcitabine ou vinorelbine) qui n'est pas optimal pour tous les patients de l'étude. En effet, au moment de l'inclusion de l'étude (11/09/2017), le pembrolizumab en monothérapie a démontré une supériorité en survie globale en cas de PD-L1 $\geq$ 50% (AMM du 27/01/2017 et avis CT du 15/07/2017). Cette population représente environ 16% des patients de l'étude IPSOS. Par ailleurs, l'absence de comparaison au docetaxel en monothérapie et au pemetrexed pour les patients non épidermoïdes est discutable car ces traitements sont recommandés^{14,16}, bien que hors AMM, chez les patients ECOG 2 (cf. EPAR).
- la différence jugée modeste sur les médianes de survie globale de 1,1 mois, HR = 0,78 IC_{95%} [0,63 ; 0,97] ; p=0,028 dont la valeur de l'intervalle de confiance est proche de 1, avec un effet qui semble tardif et une potentielle surmortalité initiale ;

- l'absence de gain rapporté sur la survie sans progression en critère de jugement secondaire (exploratoire, sans gestion du risque alpha) (HR=0,87 ; IC_{95%} [0,70 ; 1,07]) ;
- dans l'étude IPSOS, la population incluse est hétérogène. La définition de l'inéligibilité à un traitement à base de sels de platine n'est pas consensuelle. Cette inéligibilité était laissée à l'appréciation de l'investigateur, en l'absence notamment de critères de sévérité définissant les comorbidités. En outre, certains patients inéligibles au cisplatine sont susceptibles de bénéficier du carboplatine (alternative privilégiée chez les sujets âgés et fragiles), ce qui n'a pas été pris en considération dans la population de l'étude IPSOS. Parmi les patients ayant reçu un traitement ultérieur dans les deux groupes (n=61 et 45), on note que 31% des patients dans le groupe atezolizumab et 17% dans le groupe chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. La transposabilité des résultats de cette étude en pratique courante n'est donc pas assurée.
- une population correspondant à celle de l'AMM définit in fine par un sous-groupe de patients post-hoc. Au cours de la procédure, l'EMA a redéfini cette inéligibilité aux sels de platine (laissée à l'appréciation de l'investigateur). Au total, ces nouveaux critères ont été les suivants :
 - **patients âgés ≥ 80 ans (sous-groupe),**
 - ou avec un indice de performance ECOG de 3 ou,
 - ou avec un indice de performance **ECOG de 2, combiné à des comorbidités significatives*** (sous-groupe),
 - ou âgés ≥ 70 ans en association avec des comorbidités significatives*.

Les analyses d'efficacité réalisées sur cette population, définie de façon post-hoc, avec 405/453 (89%) patients de la population ITT, sont non ajustées pour la multiplicité des tests et exposent à une incertitude sur ses conclusions ;

- une qualité de vie à caractère exploratoire pour laquelle aucune conclusion formelle ne peut être tirée alors même qu'il s'agit d'un stade avancé de la maladie ;
- le profil de tolérance, marqué par un surcroît de toxicité en termes d'EI graves (48,7% vs. 37,1%) et des EI immunomédiés (34% vs. 18,4%), TECENTRIQ fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR).

*les comorbidités significatives évaluées par le médecin traitant sont liées à des affections cardiaques, des affections du système nerveux, des affections psychiatriques, des affections vasculaires, des affections rénales, des troubles du métabolisme et de la nutrition, ou des affections pulmonaires contre-indiquant un traitement à base de sels de platine.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TECENTRIQ (atezolizumab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- les résultats observés dans l'étude IPSOS avec une différence jugée modeste en survie globale (critère de jugement principal) de 1,1 mois sur les médianes par rapport à une monochimiothérapie au choix de l'investigateur (vinorelbine ou gemcitabine) : HR = 0,78 IC95% [0,63 ; 0,97] ; p=0,028. La médiane de survie globale a été de 10,3 mois dans le groupe atezolizumab versus 9,2 mois dans le groupe chimiothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) ;
- l'absence de démonstration en survie sans progression (critère de jugement exploratoire) ;
- l'incertitude sur la transposabilité des résultats observés dans cette étude, au regard de critères d'inéligibilité à un traitement à base de sels de platine non consensuels, d'une population incluse dans l'étude hétérogène, et des résultats non robustes dans la population AMM issus d'une analyse post-hoc (chez 89% de la population ITT) cf. 4. Discussion.
- un comparateur discutable dans la population considérée ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie à un stade avancé de la maladie ;
- le surcroît de toxicité en termes d'événements indésirables graves (48,7% vs. 37,1%), et d'événements d'intérêt particulier (34% vs. 18,4%) ;

la Commission de la Transparence considère que TECENTRIQ (atezolizumab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le CBNPC avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi au regard des données disponibles.
- ➔ Il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. 5.1 la place du médicament dans la stratégie thérapeutique).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;

- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
- de l'absence impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie compte tenu des résultats disponibles dans l'étude IPSOS.
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin pour le patient ou son entourage.

TECENTRIQ (atezolizumab) 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) (TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg, solution à diluer pour perfusion et TECENTRIQ 1875 mg, solution injectable) est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab) (TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg, solution à diluer pour perfusion et TECENTRIQ 1875 mg, solution injectable) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

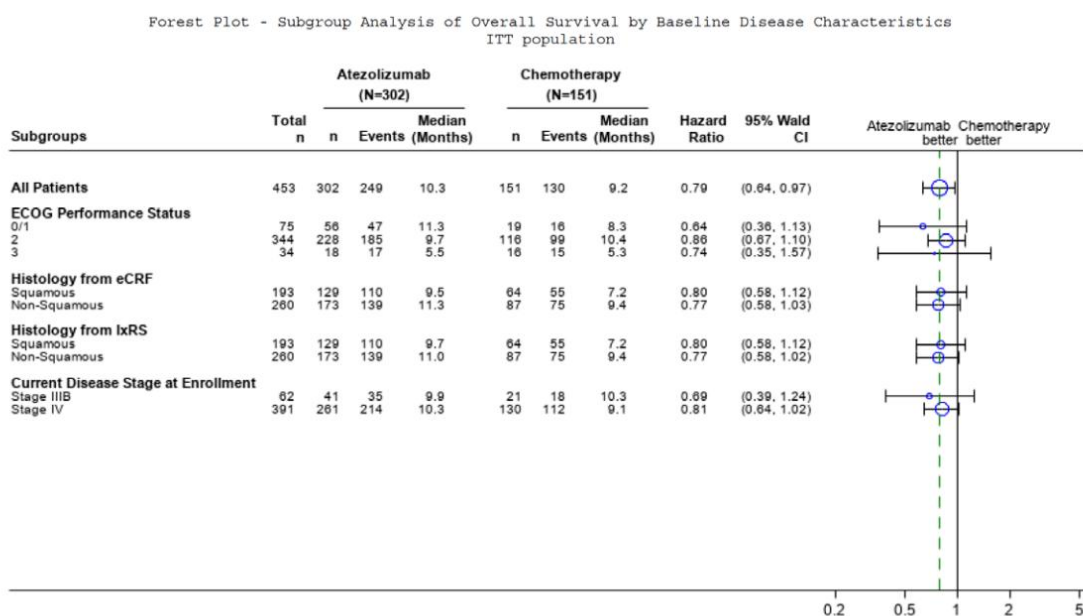
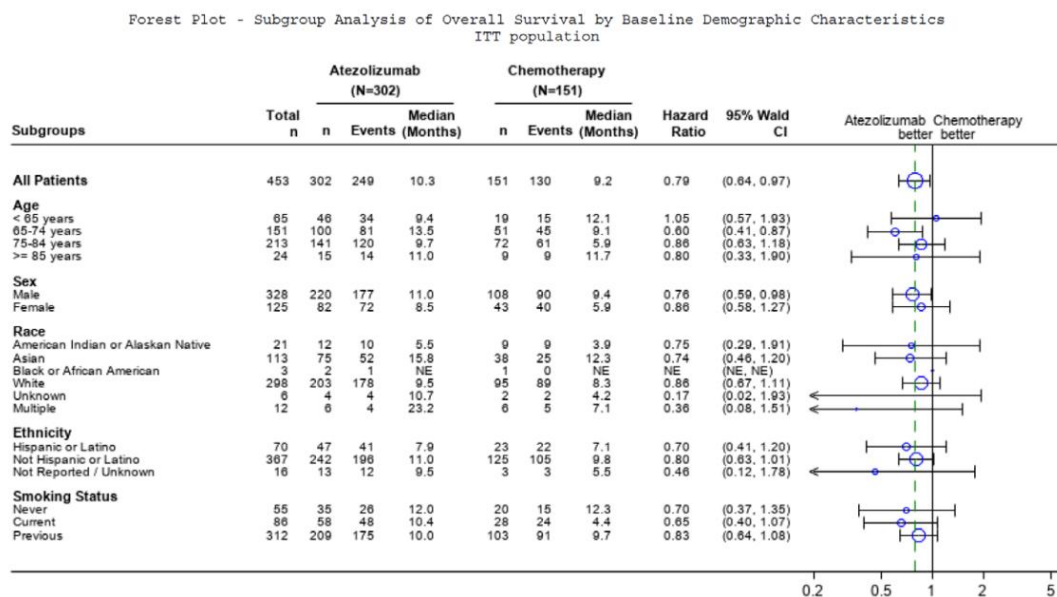
Sans objet.

6. Annexes

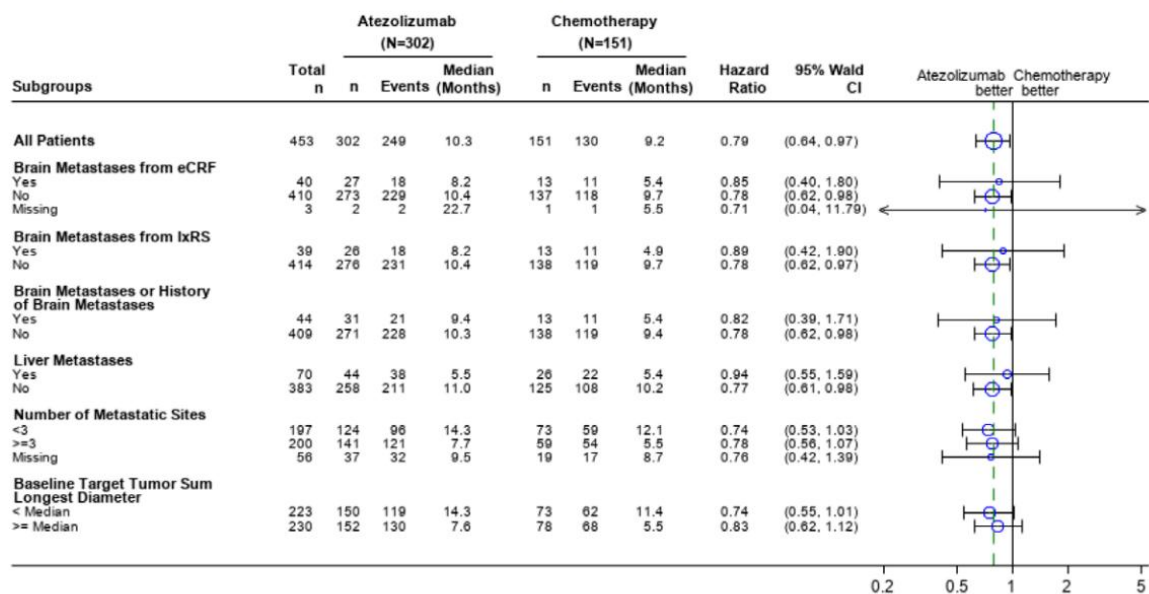
Des analyses en sous-groupes (sans test d'interaction) étaient prévues dans le plan d'analyse statistique pour les sous-groupes suivants :

- Expression de PD-L1 par IHC (SP142 ou SP263)
- Données démographiques, y compris, **mais sans s'y limiter** : SLD (médiane), nombre de sites métastatiques (<3 vs ≥3), âge, sexe et race
- Caractéristiques initiales de la maladie : sous-type histologique (squameux ou non épidermoïde), indice de performance ECOG, métastases cérébrales initiales, métastases hépatiques initiales, tabagisme.

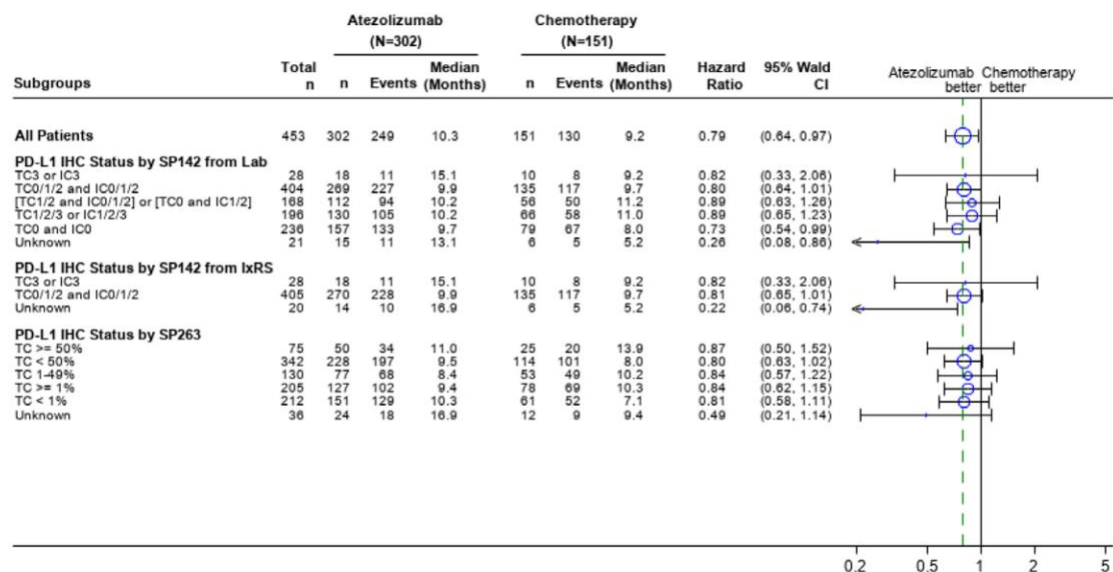
Les autres sous-groupes ont été définis a posteriori.



Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival by Disease Involvement Subgroups
ITT population



Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival by PD-L1 Status
ITT population



TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg, 28 mai 2025

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