

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

serplulimab

HETRONIFLY 10 mg/mL,

solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 novembre 2025

- Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « HETRONIFLY (serplulimab), en association avec le carboplatine et l'étoposide, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE). »

Place dans la stratégie thérapeutique	HETRONIFLY (serplulimab), utilisé en association avec le carboplatine et l'étoposide puis seul en traitement d'entretien, est une option thérapeutique en première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE). La Commission souligne néanmoins : – qu'en l'absence de données comparatives, l'apport ou la place de HETRONIFLY par rapport aux autres immunothérapies utilisées en 1ère ligne n'est pas connu, – que l'on ne dispose pas de données chez les patients avec un score de performance ECOG > 1 et, – que les données sont limitées chez les patients ayant des métastases cérébrales.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
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)	Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité du serplulimab associé à la chimiothérapie (carboplatine + étoposide) par rapport à la chimiothérapie seule, dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de survie globale dans la population ITT avec un HR de 0,63 ; IC95% [0,49 ; 0,82] avec une médiane de SG de 15,4 mois (IC95% : [13,27 ; NA]) dans le groupe serplulimab contre 10,9 mois (IC95% : [9,96 ; 14,32]) dans le groupe placebo ;

	et malgré : – le groupe contrôle (carboplatine/étoposide + placebo) jugé discutable au regard de la stratégie thérapeutique actuelle ; – l’incertitude relative à la représentativité de la population étudiée vis-à-vis de la population européenne, en raison d’une majorité de patients asiatiques (69 %) et d’une faible représentation des patients européens ; – l’absence de données robustes sur la survie sans progression et la qualité de vie considérées comme exploratoires du fait de l’absence de méthode de gestion du risque alpha ; – une levée d’aveugle intervenue après la première analyse intermédiaire ; – la non-inclusion des patients avec un score ECOG > 1 ; – la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement lors de la phase d’induction en association à la chimiothérapie et celle lors du traitement d’entretien par serplulimab seul ; – le profil de tolérance marqué par des événements indésirables immuno-médiés plus fréquents (38% vs 19%) ; – le besoin médical partiellement couvert par l’existence d’autres alternatives thérapeutiques notamment des inhibiteurs de PDL-1 ; la Commission considère que HETRONIFLY 10 mg/mL (serplulimab), solution à diluer pour perfusion, au même titre que TECENTRIQ (atezolizumab) et IMFINZI (durvalumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule (carboplatine et étoposide) en 1ère ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CPPC) de stade étendu.
Population cible	La population cible est estimée à 5 592 patients par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l’étude en cours ASTRIDE (HLX10-005-SCLC301-E) comparant le serplulimab, en association au carboplatine et étoposide, versus atézolizumab, en association au carboplatine et étoposide (résultats attendus au cours du premier semestre de 2026). Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 2 ans, la Commission jugera de l’opportunité de réévaluer le médicament.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301)	9
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Données issues de l'étude ASTRUM-005	16
3.3.2 Données issues du RCP	17
3.3.3 Données issues du PGR	17
3.4 Synthèse des données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
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	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	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 – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « HETRONIFLY (serplulimab), en association avec le carboplatine et l'étoposide, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Serplulimab (L01FF12) HETRONIFLY 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 551 045 7 5)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (AMM en procédure centralisée) : 03/02/2025 dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) en association avec le carboplatine et l'étoposide. L'AMM est associée à un PGR européen.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier • Prescription réservée aux médecins compétents en cancérologie • Prescription réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • Médicament orphelin (09 décembre 2022)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de HETRONIFLY (serplulimab) est de 4,5 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique, anticorps monoclonal, et inhibiteur de PD-1.
Mécanisme d'action	HETRONIFLY (serplulimab) est un inhibiteur de PD-1, qui augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – L'évaluation en vue du remboursement dans l'indication de l'AMM est en cours en Allemagne et le Royaume-Uni
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	NA.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 5 novembre 2025.

- Date d'adoption : 19 novembre 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

Le cancer du poumon est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court terme et qui concerne un nombre important de patients en France. Il est en effet le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3ème chez la femme avec 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2023.¹ Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2ème rang chez la femme².

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques³.

Le cancer bronchique à petites cellules (CPPC), qui représente environ 15 % des cancers bronchiques primitifs, est d'origine neuro-endocrine. Le diagnostic repose sur l'histologie et/ou la cytologie. L'examen immuno-histochimique est facultatif mais peut aider au diagnostic en confirmant notamment le phénotype neuro-endocrine des cellules (10% des CPPC ont cependant des marqueurs négatifs)⁴. Il est caractérisé par une croissance tumorale rapide, une sensibilité initiale à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais le développement rapide de résistance aux traitements principalement au stade métastatique.

Le pronostic dépend principalement du stade de la maladie. Le stade localisé de la maladie (I à III), le statut de performance ECOG 0 ou 1 et le sexe féminin sont les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques les moins défavorables⁴. Concernant les CPPC de stades étendus, c'est-à-dire métastatiques (stade IV TNM), une minorité de patients aura une survie supérieure à 3 ans : sans traitement, la survie est de 3 à 6 mois. Avec un traitement, la médiane de survie actuelle est autour de 10 à 12 mois⁴. A 5 ans, la survie globale est de 10 à 15%⁴.

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

Le cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) est défini par la présence de métastases au-delà de l'hémithorax, ou une masse cancéreuse trop volumineuse pour être irradiée, ce qui représente au moins 70 % des cas^{5,6}.

¹ Didier Debieuvre et al., « Lung Cancer Trends and Tumor Characteristic Changes over 20 Years (2000-2020): Results of Three French Consecutive Nationwide Prospective Cohorts' Studies », The Lancet Regional Health. Europe 22 (novembre 2022): 100492, <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100492>.

² 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

³ HAS - Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaire – 2013

⁴ AURA « Référentiels Auvergne Rhone-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique à petites cellules, 21ème édition. Mise à jour 2025. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/02_CPPC_2025.pdf ».

⁵ Montanino, A.; Manzo, A.; Carillio, G.; Palumbo, G.; Esposito, G.; Sforza, V.; Costanzo, R.; San-domenico, C.; Botti, G.; Piccirillo, M. C.; Cascetta, P.; Pascarella, G.; La Manna, C.; Normanno, N.; Morabito, A. Angiogenesis Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. Front. Oncol. 2021, 11, 655316. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.655316>.

⁶ Taniguchi, H.; Sen, T.; Rudin, C. M. Targeted Therapies and Biomarkers in Small Cell Lung Cancer. Front. Oncol. 2020, 10, 741. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00741>.

En phase métastatique, les manifestations cliniques varient en fonction des organes atteints et de l'étendue tumorale. Les patients peuvent présenter, en plus des signes précédemment cités, des douleurs abdominales ou osseuses, une dyspnée sévère, des nausées, vomissements, anorexie, perte de poids, ainsi que des troubles neurologiques focaux en cas d'atteinte cérébrale. Dans certains cas, le cancer peut se révéler uniquement par un syndrome paranéoplasique, constituant alors le premier signe d'alerte, en l'absence de tous symptômes respiratoires⁷. Cette symptomatologie altère profondément la qualité de vie des patients.

Épidémiologie

Les cancers bronchiques à petites cellules (CPPC) représentent environ 15% des cancers bronchiques primitifs⁸, soit environ 7 916 nouveaux cas de CPPC par an en France.

Parmi les CPPC, on distingue les stades limités (CPPC-SL) qui concernent les stades I à III de la 8e classification TNM, et les stades étendus (CPPC-SE ou CPPC stade IV). Environ 70% des patients sont diagnostiqués à un stade étendu (SE)⁹, indication faisant l'objet de la présente demande, soit 5 541 patients.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations en vigueur (référentiel AURA 2025⁸, ESMO 2021¹⁰ et NCCN 2025¹¹), le traitement des CPPC étendus de stade IV ou stade III non irradiables repose essentiellement sur la chimiothérapie et l'immunothérapie. L'ajout d'une immunothérapie anti-PDL1, atezolizumab ou durvalumab, en association à la chimiothérapie d'induction à base de sels de platine puis en traitement d'entretien est désormais recommandé comme traitement standard de première ligne pour les patients ne présentant pas de contre-indication à l'immunothérapie. Selon les recommandations européennes de l'ESMO¹⁰, le traitement standard de première ligne associant la chimiothérapie et l'immunothérapie est recommandé pour les patients avec un statut de performance 0 ou 1.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, l'association cisplatine ou carboplatine + étoposide toutes les 3 semaines, 4 à 6 cycles est recommandée. Après réponse partielle ou complète, l'intérêt de réaliser une chimiothérapie seule au-delà de 6 cycles n'est pas démontré^{12,13}.

Une irradiation thoracique complémentaire pour les patients avec un statut de performance 0 ou 1, en réponse significative après la chimiothérapie seule et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée peut être discutée (stade IV)¹².

⁷ Khalouf, F.; Mahieddine, F. Z.; Menad, S. A.; Terfani, D. Quand Le Syndrome Paranéoplasique Est Le Seul Signe Révélateur d'un Cancer Du Poumon : À Propos de 8 Cas. Rev. Mal. Respir. Actual. 2020, 12 (1), 119–120. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.253>.

⁸ Référentiels Auvergne Rhone-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules, 20eme édition. Mise à jour 2024. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/02_CPC_2024.pdf#page=15

⁹ HAS. Guide de Parcours de Soins. Cancers Broncho-Pulmonaires. 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf (accessed 2025-02-19).

¹⁰ Dingemans, A.-M. C.; Früh, M.; Ardizzoni, A.; Besse, B.; Faivre-Finn, C.; Hendriks, L. E.; Lantue-joul, S.; Peters, S.; Reguart, N.; Rudin, C. M.; De Ruyscher, D.; Van Schil, P. E.; Vansteenkiste, J.; Reck, M. Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up☆. Ann. Oncol. 2021, 32 (7), 839–853. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>.

¹¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer (Version 4.2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf (accessed 2025-03-04).

¹² Référentiels Auvergne Rhone-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules, 20eme édition. Mise à jour 2024. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/02_CPC_2024.pdf#page=15

¹³ Dingemans, A.-M. C.; Früh, M.; Ardizzoni, A.; ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Ann. Oncol. 2021, 32 (7), 839–853. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>.

Selon les recommandations de l'ESMO, l'irradiation cérébrale prophylactique (PCI) est considérée comme un traitement standard chez les patients de moins de 75 ans, présentant un score de performance (PS) de 0 à 2, et ayant obtenu une réponse à la chimiothérapie seule.

Chez les patients diagnostiqués à un stade limité ayant été traités en première ligne par chimio-radiothérapie et immunothérapie (stades I à III) et dont la maladie a évolué au stade IV, il est possible de réaliser une immunochemiothérapie avec atézolizumab ou durvalumab¹².

Le traitement de 2ème ligne prend en compte l'état du patient, ses comorbidités, et la sensibilité au traitement de première ligne, ainsi que le délai de survenue de la rechute.

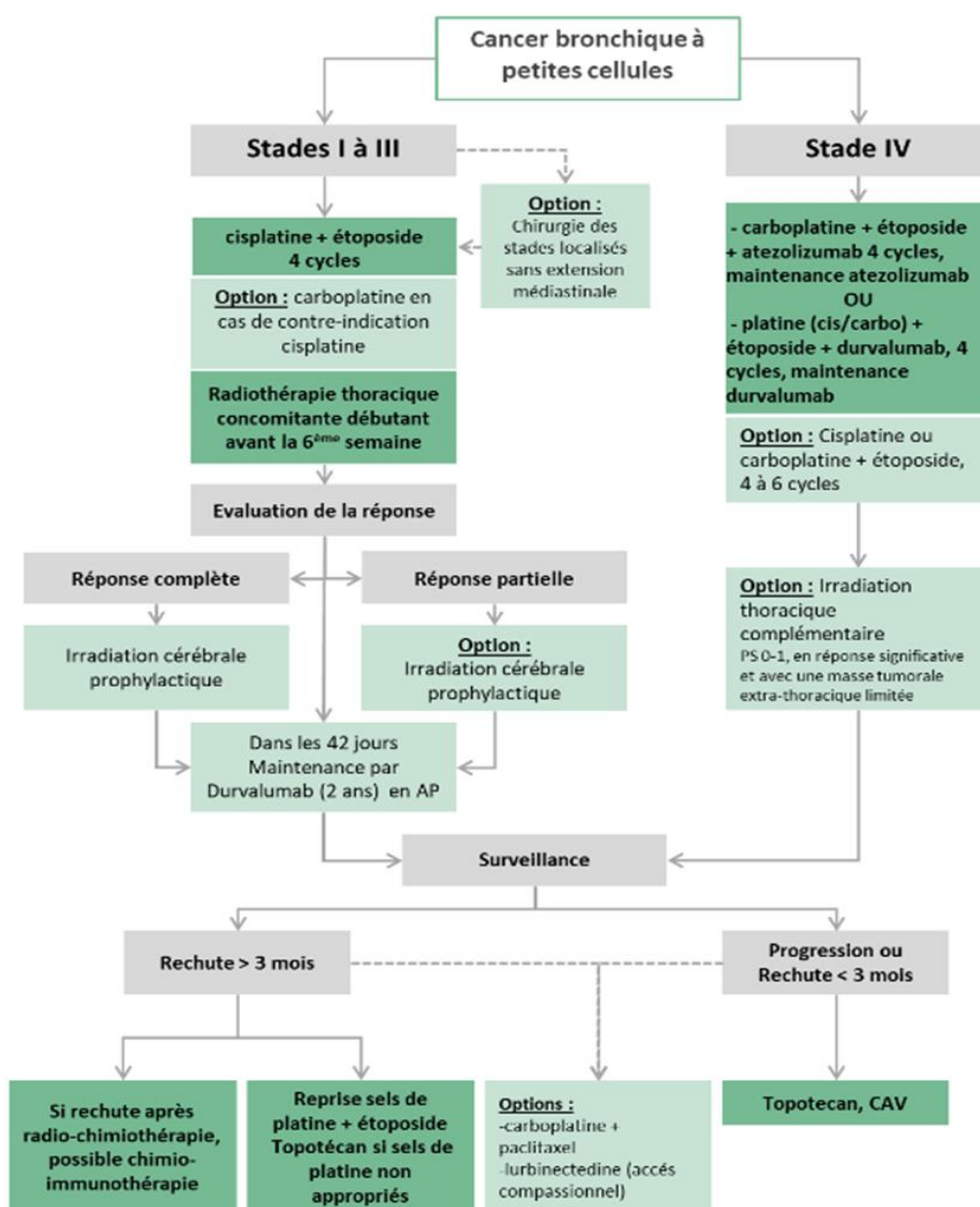


Figure 1 : Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules (Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique AURA, 2025)

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents d'HETRONIFLY (serplulimab) dans l'indication revendiquée sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en première ligne dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE). Compte tenu

du schéma posologique de HETRONIFLY (serplulimab), ses comparateurs cliniquement pertinents sont les thérapeutiques utilisées en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

➔ Traitements médicamenteux

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

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents d'HETRONIFLY (serplulimab)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charg e
Chimiothérapies						
Génériques du car- boplatine ¹⁴ Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Teva, Viartis	Non	Cancer du poumon à petites cellules	12/06/2013 (Inscription CARBOPLATIN E KABI)	Important	ASMR V par rap- port au princeps	Oui
Génériques du cis- platine ¹⁴ Accord, Hikma, Teva, Viartis	Non	Cancers bronchiques	17/12/2014 ¹⁵ (Inscription CISPLATINE ACCORD)	Important	ASMR V par rap- port au princeps	Oui
Génériques à base d'étoposide ¹⁴ Accord, Hikma, Teva, Viartis	Non	Cancer du poumon à petites cellules	17/07/2019 ¹⁶ (Inscription ETOPOSIDE ACCORD)	Important	ASMR V par rap- port aux autres présentations d'étoposide	Oui
Immunothérapies						
TECENTRIQ (atézolizumab) Roche	Oui	En association à l'étoposide et au carboplatine dans le traitement de première in- tention des patients adultes atteints d'un cancer bron- chique à petites cellules à un stade étendu.	13/05/2020 ¹⁷	Important	ASMR IV (mi- neure) par rap- port à la chimiothérapie seule	Oui
IMFINZI (durvalumab) Astrazeneca	Oui	En association à l'étoposide et au carboplatine ou au cis- platine dans le traitement de première intention des pa- tients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu.	10/03/2021 ¹⁸	Important	ASMR IV (mi- neure) par rap- port à la chimiothérapie seule	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que TECENTRIQ (atezolizumab) a obtenu une AMM dans l'indication CPPC-SE le 03/09/2019 et n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de HETRONIFLY (serplulimab) (date de

¹⁴ Les médicaments à base de cisplatine, carboplatine et étoposide sont des génériques des spécialités CISPLATYL, VEPESIDE ET PARAPLATINE dont les AMM ont été archivée ou abrogées depuis le 21/07/1995, le 15/05/2010 et le 30/03/1989 respective-
ment.

¹⁵ Avis de la CT du 17 décembre 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2003849/fr/cisplatine-accord-17122014-avis-ct13807

¹⁶ Avis de la commission de transparence du 17 juillet 2019 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083081/fr/etoposide-accord-17072019-avis-ct17852

¹⁷ Avis de la commission de la transparence du 13 mai 2020 [Haute Autorité de Santé - TECENTRIQ - CPPC \(atézolizumab\)](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083081/fr/etoposide-accord-17072019-avis-ct17852)

¹⁸ Avis de la commission de la transparence du 10 mars 2021 [Haute Autorité de Santé - IMFINZI \(durvalumab\) - Cancer bron-
chique à petites cellules à un stade étendu \(CPPC-SE\)](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083081/fr/etoposide-accord-17072019-avis-ct17852)

début d'inclusion : 12/09/2019). Une comparaison directe entre ces deux médicaments n'est donc pas attendue compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

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

Toutefois, une irradiation cérébrale prophylactique (ICP) et/ou une irradiation thoracique complémentaire peuvent être utilisées dans certaines situations particulières (patients < 75 ans, ECOG 0-2 et réponse objective à la chimiothérapie pour l'ICP¹⁹ ; patients ECOG 0-1 en réponse significative à la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée pour la radiothérapie thoracique²⁰).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert en 1^{ère} ligne avec les alternatives disponibles. Compte tenu du pronostic défavorable du CPPC de stade étendu avec une survie globale médiane d'environ 10 mois, il persiste de ce fait un besoin à disposer d'alternatives améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de HETRONIFLY (serplulimab) en association avec le carboplatine et l'étoposide, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) repose sur une étude clinique de phase 3 ASTRUM-005 visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de serplulimab dans cette indication.

Le laboratoire a également fourni les résultats de comparaisons indirectes via des méta-analyses en réseau dont l'objectif était de comparer serplulimab, en termes d'efficacité et de tolérance, à l'ensemble des immunothérapies utilisés en première ligne de traitement du CPPC-SE (le durvalumab et l'atézolizumab). Cependant, les hypothèses sous-jacentes nécessaires à la validité de ces comparaisons (notamment homogénéité et transitivité) ne sont pas toutes respectées ou discutées. En conséquence, les résultats ne seront pas détaillés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du serplulimab en association avec le carboplatine et l'étoposide par rapport au placebo en association avec la même chimiothérapie en termes de survie globale

¹⁹Dingemans, A.-M. C.; Fröh, M.; Ardizzoni, A.; ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Ann. Oncol. 2021, 32 (7), 839–853. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>.

²⁰Référentiels Auvergne Rhone-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules, 20ème édition. Mise à jour 2024. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/02_CPC_2024.pdf#page=15

chez des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE).

L'étude a débuté le 12/09/2019 (1er patient inclus) et l'analyse intermédiaire devenue analyse principale a été réalisée le 22/10/2021. Des analyses actualisées, effectuées après la levée de l'aveugle et sur la base de durées de suivi plus longues, sont également présentées.

L'étude a été conduite dans 114 centres dans 6 pays (en Chine, en Géorgie, en Pologne, en Russie, en Turquie et en Ukraine).

Le schéma de l'étude est présenté ci-après (Figure 2) :

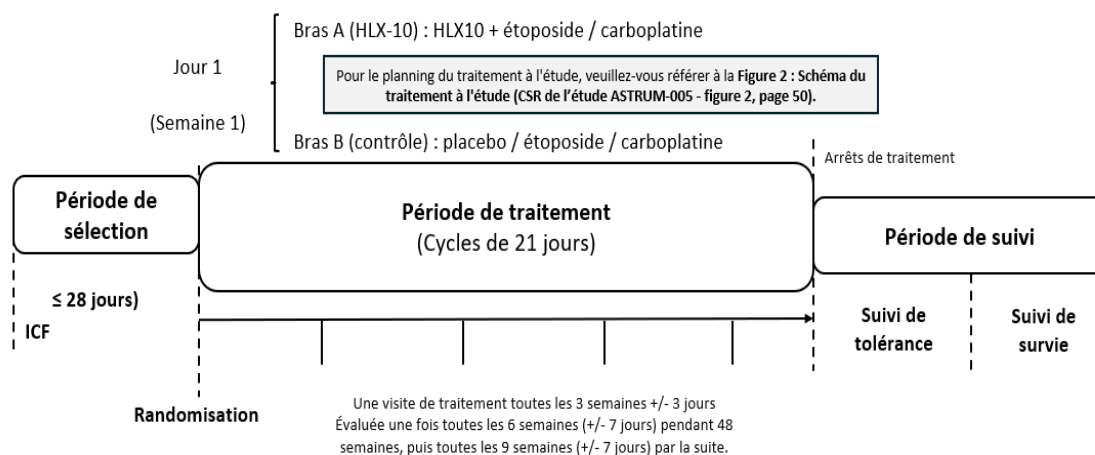


Figure 2 : Schéma de l'étude ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301)

Traitements reçus

Un total de 585 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

— Groupe serplulimab :

Carboplatine (jusqu'à 750 mg, avec une aire sous la courbe de 5) au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, étoposide (100 mg/m²) aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours, et serplulimab 4,5 mg/kg, par voie intraveineuse (IV), au jour 1 de chaque cycle de 21 jours durant un maximum de 4 cycles de traitement puis maintenance avec serplulimab, 4,5 mg/kg, par voie intraveineuse (IV), au jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

— Groupe placebo :

Carboplatine (jusqu'à 750 mg, avec une aire sous la courbe de 5) au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, étoposide (100 mg/m²) aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours, et placebo, par voie IV, au jour 1 de chaque cycle de 21 jours durant un maximum de 4 cycles de traitement puis maintenance avec placebo par voie intraveineuse (IV), au jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

A noter que si le patient était stabilisé après la progression de la maladie et qu'il devait recevoir une seconde ligne de traitement, l'investigateur de l'étude pouvait décider de faire entrer le patient dans une période de traitement post-progression par serplulimab ou placebo en complément du traitement de seconde ligne, jusqu'à une seconde progression de la maladie, le décès ou une toxicité inacceptable.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- niveau d'expression de protéines Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) par les cellules tumorales (négatif : score de proportion tumorale [TPS] < 1 % ou positif : TPS ≥ 1 % ou non disponible / non évaluable) ;
- la présence de métastases cérébrales (présence ou absence) ;
- l'âge (≥ 65 ans ou < 65 ans).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. La population de l'étude était majoritairement composée de patients asiatiques (69%), avec 31% de patients caucasiens. Seuls 7 patients d'Union Européenne ont été inclus, dont 4 ont reçu le serplulimab, représentant ainsi 1,2% de la population totale de l'étude. L'âge médian était de 62 ans (étendue : 28-83) avec 39,3% de patients ≥ 65 ans et seulement 1,9% de patients ≥ 75 ans. La majorité des patients inclus (82,2 %) étaient des hommes. Le score de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (17,6%) ou de 1 (82,4%). Le score PD-L1 positif a concerné 16,9% des patients (TPS ≥ 1%) et un quart des patients étaient fumeurs (25,5%) et environ la moitié d'anciens fumeurs (54,7%).

La majorité (81,0%) des patients avaient un cancer bronchique à petites cellules de stade IV et la quasi-totalité (96,6%) des patients présentaient des métastases. La proportion de patients ayant des métastases cérébrales et hépatiques à l'inclusion était respectivement de 13,3 % et 25,6%.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ASTRUM-005 – population ITT

	Serplulimab N = 389	Placebo N = 196	Total N = 585
Age, ans			
Moyen	61,0	61,1	61,1
Médian (Q1 ; Q3)	63,0 (56,0 ; 67,0)	62,0 (55,0 ; 68,0)	62,0 (55,0 ; 67,0)
Min - max	28 - 76	31 - 83	28 – 83
Sexe, n (%)			
Homme	317 (81,5 %)	164 (83,7 %)	481 (82,2 %)
Femme	72 (18,5 %)	32 (16,3 %)	104 (17,8 %)
Origine, n (%)			
Asiatique	262 (67,4 %)	139 (70,9 %)	401 (68,5 %)
Caucasien	127 (32,6 %)	57 (29,1 %)	184 (31,5 %)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)			
III	34 (8,7 %)	19 (9,7 %)	53 (9,1 %)
IV	319 (82,0 %)	155 (79,1 %)	474 (81,0 %)
Non connu	36 (9,3 %)	22 (11,2 %)	58 (9,9 %)
Métastases, n (%)			
Oui	378 (97,2 %)	187 (95,4 %)	565 (96,6 %)
Site des métastases			
Pulmonaires	164 (42,2 %)	83 (42,3 %)	247 (42,2 %)
Hépatiques	99 (25,4 %)	51 (26,0 %)	150 (25,6 %)
Osseuses	116 (29,8 %)	49 (25,0 %)	165 (28,2 %)

Lymphatiques	298 (76,6 %)	167 (85,2 %)	465 (79,5 %)
Cutanées	2 (0,5 %)	0	2 (0,3 %)
Autres métastases	117 (30,1 %)	77 (39,3 %)	194 (33,2 %)
Système nerveux central	50 (12,9 %)	28 (14,3 %)	78 (13,3 %)
Cerveau	50 (12,9 %)	28 (14,3 %)	78 (13,3 %)
Autre	2 (0,5 %)	1 (0,5 %)	3 (0,5 %)
Corde spinale	0	0	0
Méningite carcinomateuse	0	0	0
Les deux	1 (0,3 %)	0	1 (0,2 %)
Autre	1 (0,3 %)	1 (0,5 %)	2 (0,3 %)
Aucune	11 (2,8 %)	9 (4,6 %)	20 (3,4 %)
Statut ECOG, n (%)			
0	71 (18,3 %)	32 (16,3 %)	103 (17,6 %)
1	318 (81,7 %)	164 (83,7 %)	482 (82,4 %)

Critères de jugement

- **Le critère de jugement principal** était la survie globale, définie par le délai entre la randomisation et le décès du patient, toutes causes confondues, dans la population en intention de traiter (ITT).
- **Les critères de jugement secondaires** sans gestion de contrôle du risque alpha étaient la survie sans progression (SSP)²¹, la survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères iRECIST²², la survie sans progression chez les patients traités par une seconde ligne de traitement (SSP2)²³, le taux de réponse objective²⁴, la durée de réponse²⁵, et la qualité de vie (EQ-5D-5L ; EORTC QLQ-C30 ; et EORTC QLQ-LC13).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Une analyse intermédiaire était prévue. Une fonction de consommation du risque α d'O'Brien-Fleming a été utilisée afin de contrôler le taux d'erreur global de type I. Le seuil de signification pour l'analyse intermédiaire lorsque 66 % (environ 226) des décès attendus (346) avaient été observés était de $p < 0,012$ et le seuil de signification pour l'analyse finale était de $p < 0,046$.

Principal amendement au protocole

Le protocole a fait l'objet de 4 amendements (27 septembre 2019, 08 avril 2020, 05 février 2021 puis 22 avril 2022).

L'amendement 2 du 08 avril 2020 (6 mois après l'inclusion du premier patient) a conduit à une modification du critère de jugement principal de l'étude, initialement défini comme la survie sans progression

²¹ définie par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues et évaluée par un comité indépendant de revue radiologique (CIRR) et par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) ;

²² immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

²³ définie par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie sur une seconde ligne de traitement ou le décès, toutes causes confondues ;

²⁴ défini par la proportion de patients avec une meilleure réponse globale de type réponse complète ou réponse partielle, évalué par un comité indépendant de revue radiologique (CIRR) et l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 ;

²⁵ définie par le délai entre la première réponse de type réponse complète ou partielle et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues, évaluée un CIRR et l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 ;

(SSP). En effet, cette dernière est devenue un critère de jugement secondaire au profit de la survie globale (SG), qui est devenue le critère de jugement principal. Cette modification a impliqué une révision des hypothèses concernant l'effet du traitement, et par conséquent une réévaluation de la taille totale de l'échantillon. Le changement du critère de jugement principal s'est fait suite à la demande de l'agence européenne de médicaments (EMA) considérant que la survie globale est un critère d'efficacité plus pertinent que la survie sans progression, en particulier dans le contexte du cancer bronchique à petites cellules (CPPC).

Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale (extraction des données du 22 octobre 2021), devenue analyse principale, avec un suivi médian de 12,3 mois, un total de 246 décès a été rapporté dont 146 décès survenus dans le groupe serplulimab et 100 décès survenus dans le groupe placebo. Serplulimab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la SG avec une médiane de 15,4 mois (IC95% : [13,27 ; NA]) dans le groupe serplulimab et de 10,9 mois (IC95% : [9,96 ; 14,32]) dans le groupe placebo, soit un HR de 0,63 (IC95% : [0,49 ; 0,82]) ; $p < 0,001$ inférieur au seuil de signification pré-spécifié de 0,012.

Les résultats sur la SG observés lors de l'analyse actualisée (date de clôture des données le 13/06/2022) lorsque la totalité des événements prédéfinis avaient été observés et l'analyse finale (date de clôture des données le 07/05/2024) étaient cohérents avec ceux de l'analyse primaire. Les résultats sur la SG sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal (survie globale) aux différentes dates d'extraction des données de l'étude ASTRUM-005 (22/10/2021, 13/06/2022 et 07/05/2024) - population ITT

	22/10/2021		13/06/2022		07/05/2024	
	Serplulimab N = 389	Placebo N = 196	Serplulimab N = 389	Placebo N = 196	Serplulimab N = 389	Placebo N = 196
Durée médiane de suivi (mois)	12,3		19,8		42,4	
Décès, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)	223 (57,3 %)	140 (71,4 %)	280 (72,0 %)	166 (84,7 %)
Censure, n (%)	243 (62,5 %)	96 (49,0 %)	166 (42,7 %)	56 (28,6 %)	109 (28,0 %)	30 (15,3 %)
En vie	228 (58,6 %)	86 (43,9 %)	142 (36,5 %)	43 (21,9 %)	77 (19,8 %)	12 (6,1 %)
Perdu de vue	15 (3,9 %)	10 (5,1 %)	24 (6,2 %)	13 (6,6 %)	32 (8,2 %)	18 (9,2 %)
Survie globale (mois)						
Médiane [IC95%]	15,4 [13,27 ; NA]	10,9 [9,96 ; 14,32]	15,8 [14,12 ; 17,58]	11,1 [9,96 ; 12,35]	15,8 [13,90 ; 17,41]	11,1 [9,96 ; 12,35]
Min – max	0,2 – 24,8	0,4 – 24,7	0,2 – 32,5	0,4 – 32,4	0,2 – 53,5	0,4 – 55,2
Stratifié						
Hazard ratio [IC95%]	0,63 [0,49 ; 0,82]		0,62 [0,50 ; 0,76]		0,60 [0,49 ; 0,73]	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Taux de survie à... [IC95%]						
3 mois	0,96 [0,93 ; 0,97]	0,94 [0,90 ; 0,97]	0,96 [0,93 ; 0,97]	0,94 [0,90 ; 0,97]	0,96 [0,93 ; 0,97]	0,94 [0,90 ; 0,97]
6 mois	0,89 [0,85 ; 0,92]	0,78 [0,71 ; 0,83]	0,89 [0,85 ; 0,92]	0,78 [0,71 ; 0,83]	0,89 [0,85 ; 0,92]	0,78 [0,71 ; 0,83]

9 mois	0,73 [0,68 ; 0,77]	0,61 [0,53 ; 0,68]	0,74 [0,70 ; 0,78]	0,61 [0,54 ; 0,68]	0,74 [0,70 ; 0,78]	0,61 [0,54 ; 0,68]
12 mois	0,61 [0,55 ; 0,66]	0,48 [0,40 ; 0,56]	0,63 [0,57 ; 0,67]	0,46 [0,38 ; 0,53]	0,63 [0,57 ; 0,67]	0,45 [0,38 ; 0,53]
15 mois	0,52 [0,45 ; 0,58]	0,32 [0,23 ; 0,42]	0,52 [0,47 ; 0,57]	0,31 [0,25 ; 0,38]	0,52 [0,47 ; 0,57]	0,31 [0,24 ; 0,38]
18 mois	0,46 [0,38 ; 0,53]	0,30 [0,20 ; 0,40]	0,43 [0,38 ; 0,49]	0,25 [0,19 ; 0,32]	0,43 [0,38 ; 0,48]	0,24 [0,18 ; 0,31]

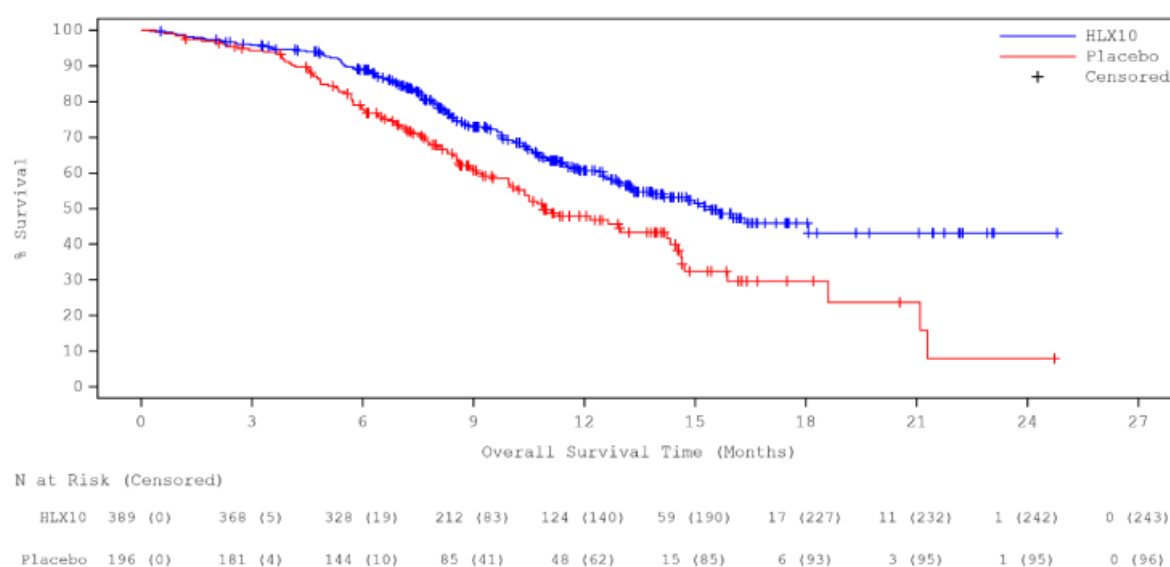


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale - population ITT - extraction des données du 22/10/2021

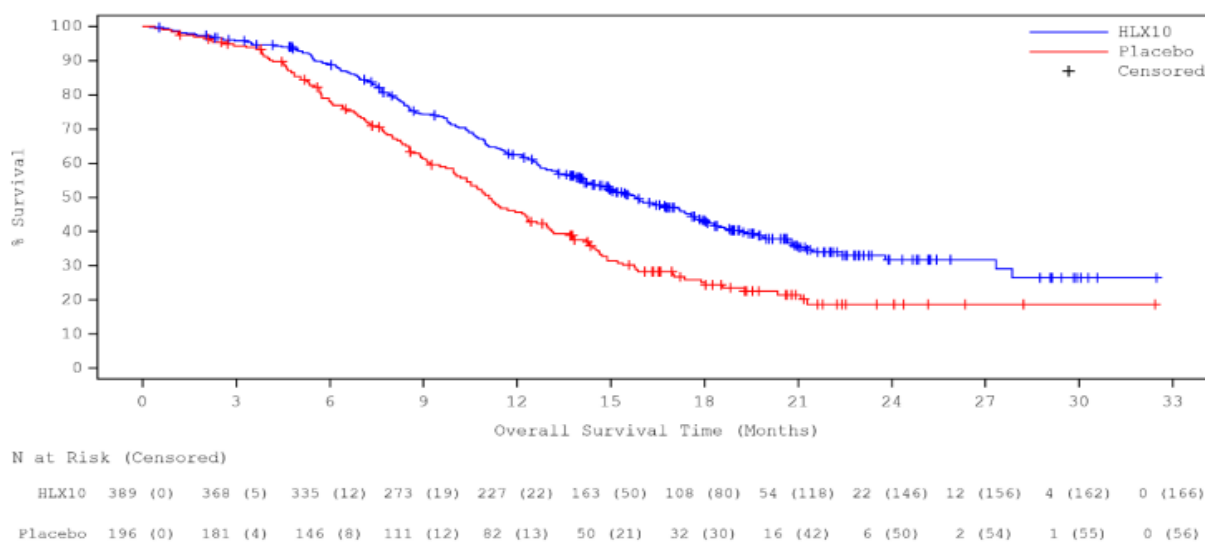


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale - population ITT- extraction des données du 13/06/2022

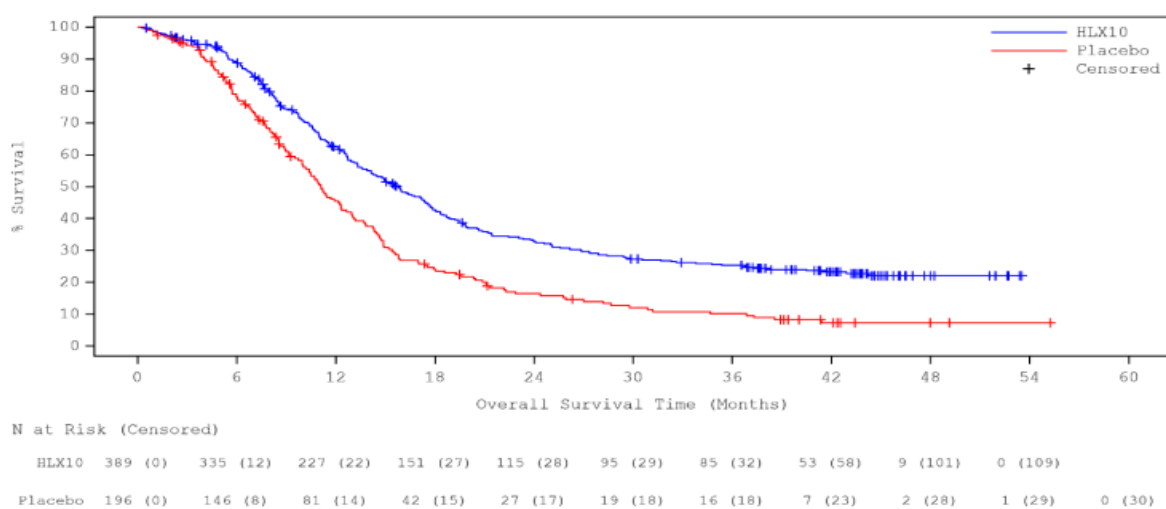


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale - population ITT- extraction des données du 07/05/2024

L'analyse pré-spécifiée dans le protocole concernant la SG dans le sous-groupe de patients non-asiatiques, a montré un effet du traitement cohérent en faveur de serplulimab.

À la date du 22/10/2021, la médiane de survie globale était de 12,6 mois (IC95% : [11,34 ; NA]) dans le groupe serplulimab et de 10,5 mois (IC95% : [8,15 ; 14,62]) dans le groupe placebo avec un HR de 0,7 (IC95% : [0,413 ; 1,176]).

Aux dates d'extraction des données de l'analyse actualisée et de fin d'étude (13 juin 2022 et 7 mai 2024), la médiane de survie globale était de 15,6 mois dans le groupe serplulimab et de 11,2 mois dans le groupe placebo, avec un HR de 0,51 ; IC95% [0,33 ; 0,79].

Il convient toutefois de noter le caractère exploratoire de ces analyses, en raison notamment de l'absence de stratification initiale selon l'origine des patients (asiatiques versus non asiatiques) et l'absence de test d'interaction.

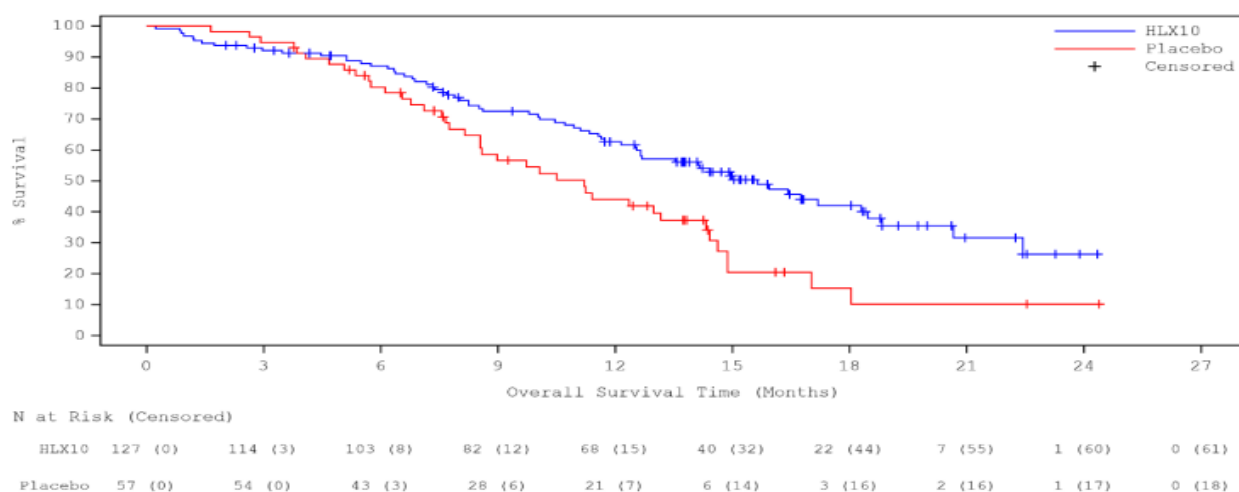


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale – Non-Asiatique (ITT)- extraction des données du 13/06/2022

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ASTRUM-005 dans des analyses exploratoires à l'aide de trois questionnaires : EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude ASTRUM-005

A la date d'extraction des données du 07 mai 2024, la durée médiane d'exposition au traitement était de 22 semaines dans le groupe serplulimab et de 16,4 semaines groupe placebo.

La fréquence de survenue d'événements indésirables (EI) a été similaire entre les groupes serplulimab (96,4%) et placebo (98%). La fréquence de survenue d'EI liés au traitement (serplulimab / placebo) a été plus importante dans le groupe serplulimab (71,7 %) par rapport au groupe placebo (57,7 %).

Aucune différence notable n'a été observée entre les deux groupes de l'étude sur la survenue d'EI de grades ≥ 3 (84,8 % versus 83,2 %), et d'EI graves (EIG) (39,8 % vs 39,3 %). Les interruptions (45 % vs 42 %) ou arrêts définitifs du traitement (10 % vs 9,2 %) dus aux EI étaient fréquents, mais sans différence notable entre les deux groupes.

Une incidence plus élevée de réactions liées à la perfusion (IRRs) (2,1 % versus 0,5 %) ainsi que d'événements indésirables liés à l'immunité (38 % versus 18,9 %) a été observée dans le bras serplulimab.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été la pneumonie (2,8 % versus 3,1 %), la neutropénie (2,8 % versus 2 %), la thrombocytopénie (2,8 % versus 2 %), la leucopénie (2,3 % versus 1,5 %) et l'augmentation des ALT (1,5 % versus 0,5 %).

Les EIs de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été la diminution du taux de neutrophiles (42,9 % versus 40,3 %), la diminution du taux de leucocytes (24,4 % versus 25 %) et la neutropénie (23,4 % versus 20,9 %).

Des EI fatals ont été rapportés chez 10 % des patients sous serplulimab, contre 13,8 % sous placebo. Les décès liés à la progression de la maladie ont concerné 3,9 % des patients dans le groupe serplulimab et 5,1 % dans le groupe placebo.

Les EI fatals jugés liés au traitement alloué étaient plus fréquents sous serplulimab (1,3 %) que sous placebo (0,5 %). Deux événements (encéphalite et atteinte pulmonaire immuno-médiées) ont été considérés comme imputables au serplulimab. Trois autres (syndrome coronarien aigu, thrombopénie, pyrexie) ont été jugés possiblement liés. Dans le groupe placebo, un cas de thrombopénie fatale a été considéré comme possiblement lié au traitement.

Événements indésirables d'intérêt particulier

➔ Réaction liée à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion du traitement ont été rapportées chez 2,1 % des patients traités par serplulimab et 0,5 % des patients du groupe placebo.

Tableau 4 : Événements indésirables de réactions liées à la perfusion - population de tolérance

Classification par discipline médicale Terme préférentiel N (%)	Serplulimab N = 389	Placebo N = 196	Total N = 585
Tout EI de réaction liée à la perfusion	8 (2,1 %)	1 (0,5 %)	9 (1,5 %)
Affections du système immunitaire	5 (1,3 %)	1 (0,5 %)	6 (1,0 %)
Réaction anaphylactique	2 (0,5 %)	1 (0,5 %)	3 (0,5 %)
Hypersensibilité au médicament	2 (0,5 %)	0	2 (0,3 %)
Hypersensibilité	1 (0,3 %)	0	1 (0,2 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3 (0,8 %)	0	3 (0,5 %)
Réaction liée à la perfusion	3 (0,8 %)	0	3 (0,5 %)

➔ **Événements indésirables liés à l'immunité**

Des EI liés à l'immunité ont été rapportés chez 38 % des patients traités par serplulimab, contre 19 % dans le groupe placebo. Les EI immuno-induits les plus fréquemment rapportés dans le groupe serplulimab, comparativement au placebo, étaient l'hypothyroïdie (12,3 % versus 1,0 %), l'hyperthyroïdie (9,8 % versus 3,1 %), les éruptions cutanées (3,1 % versus 1 %) et les pneumopathies (1,8 % vs 1 %).

3.3.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, « La sécurité du serplulimab en association avec la chimiothérapie est basée sur les données de 389 patients atteints de CPPC-SE. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont la neutropénie (82,8%), la leucopénie (74,0%), l'anémie (72,8%), la thrombocytopénie (56,0%), l'alopécie (54,2%), les nausées (36,2%), l'hyperlipidémie (32,1%), la diminution de l'appétit (28,3%), l'hypoprotéinémie (25,4%) et l'hyponatrémie (25,4%). »

« Les effets indésirables à médiation immunitaire les plus fréquemment observés sont l'hypothyroïdie (13,1%), l'hyperthyroïdie (10,8%), les réactions cutanées à médiation immunitaire (7,5%), les anomalies de la fonction hépatique (4,1%), une maladie pulmonaire à médiation immunitaire (3,1%), l'anémie (2,8%), un malaise (2,1%), l'hyperglycémie ou le diabète sucré de type 1 (1,8%), la colite à médiation immunitaire (1,8%) et la diminution de la numération plaquettaire (1,5%). »

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'HETRONIFLY (serplulimab) (version 1.0, 11/02/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Événements indésirables à médiation immunitaire – Réactions graves à la perfusion
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Tolérance à long terme chez les patients immunodéprimés

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer bronchique à petites cellules de stade étendu		
ASTRIDE (HLX10-005-SCLC301-E) NCT05468489	Etude de phase III, randomisée (1:1), en ouvert, comparant le serplulimab, en association avec le carboplatine et l'étoposide, et l'atézolizumab, en association avec le carboplatine et l'étoposide Patients américains	Trimestres 1-2 2026 (premiers résultats)

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer bronchique non à petites cellules squameux récurrent ou métastatique		
ASTRUM-004 NCT04976647	Étude de phase II, randomisée (1:1:1), en ouvert, comparant le HLX07 en association avec le serplulimab et une chimiothérapie (carboplatine et nab-paclitaxel), le serplulimab en association avec une chimiothérapie (carboplatine et nab-paclitaxel), et le HLX07 en association avec le serplulimab.	Disponible
Cancer bronchique non à petites cellules non squameux		
ASTRUM-002 NCT03952403	Étude de phase II, randomisée (1:1:1), en ouvert, comparant le HLX10 (anti-PD-1) associé au HLX04 (anti-VEGF), au carboplatine et au pemetrexed (bras A), le HLX10 associé au carboplatine et au pemetrexed (bras B), et le carboplatine associé au pemetrexed (bras C).	Disponible
Cancer colorectal métastatique		
NCT04547166	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant le serplulimab en association au bevacizumab et à la chimiothérapie (XELOX) au placebo en association au bevacizumab et à la chimiothérapie (XELOX), en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique	2026 (premiers résultats)
Carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé ou métastatique		
ASTRUM-007 NCT03958890	Étude de phase III, randomisée (2:1), en double aveugle, comparant le serplulimab en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, et le placebo en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.	Disponible
Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique localement avancé		
NCT04139135	Étude de phase III, randomisée (1:1), en double aveugle, comparant le serplulimab en association avec SOX (S-1 et oxaliplatine) et le placebo en association avec SOX, en périopératoire.	Fin de l'étude prévue fin 2025
Tumeurs solides avancées ou métastatiques avec instabilité microsatellitaire élevée ou déficit de réparation des mésappariements		
NCT03941574	Étude de phase II, en ouvert, non randomisée, à bras unique, évaluant le serplulimab en monothérapie.	Fin de l'étude prévue en juin 2026

ASTRUM-020
NCT05353257

Etude de phase III, randomisée (1:1), en double aveugle, comparant le serplulimab en association à la chimiothérapie et la radiothérapie au placebo en association à la chimiothérapie et la radiothérapie

2nd 2027 (premiers résultats)

4. Discussion

Dans le cadre de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité Hetronifly (serplulimab) en association avec le carboplatine et l'étoposide, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude ASTRUM-005.

Il s'agit d'une étude phase 3, comparative versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 585 patients adultes atteints d'un CPCC de stade étendu non traité précédemment. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de serplulimab en association au carboplatine et à l'étoposide en phase d'induction puis serplulimab seul en maintenance par rapport à un placebo associé à la même chimiothérapie instaurée sans phase de maintenance, sur la survie globale (SG).

Au total, les résultats de l'étude ASTRUM-005 ont montré :

- une supériorité du serplulimab par rapport au placebo sur le critère principal de SG (HR = 0,63 ; IC95% [0,49 ; 0,82] ; $p < 0,001$) à la date de l'analyse intermédiaire devenue l'analyse principale (22/10/2021) avec une médiane de survie de 15,4 mois versus 10,9 mois dans le groupe placebo. Les données matures de SG issues des analyses actualisées, après levée d'aveugle, ont montré des résultats comparables à ceux de l'analyse principale.
- un profil de tolérance attendu dans le contexte de la chimiothérapie associée et cohérent avec le mécanisme d'action des inhibiteurs de PD-1/PD-L1.

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

➔ Validité interne

- le groupe contrôle (carboplatine/étoposide + placebo) est jugé discutable au regard de la stratégie thérapeutique actuelle ;
- la non-inclusion des patients avec un score ECOG > 1 ;
- une levée d'aveugle intervenue après la première analyse intermédiaire, sans appréciation de son impact sur les résultats ;
- l'absence de données robustes sur les critères de jugement secondaires de l'étude, y compris la survie sans progression et la qualité de vie, considérées exploratoires du fait de l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha ainsi que la levée d'aveugle après l'analyse intermédiaire ;
- les données limitées sur l'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de 75 ans et plus ;
- des incertitudes liées à la possibilité de poursuivre le traitement par serplulimab ou placebo après la progression de la maladie, sur la base d'un bénéfice estimé par l'investigateur (environ 30 % des patients). Cette pratique pourrait introduire des biais et compromettre l'évaluation précise de la quantité d'effet du traitement dans l'indication revendiquée en première ligne ;
- une population incluse essentiellement asiatique, les résultats observés dans le sous-groupe des patients non asiatiques étant exploratoires du fait de l'absence de test d'interaction et de contrôle du risque alpha dans ces analyses en sous-groupes, de l'absence de stratification de

la randomisation ayant pu entraîner des différences démographiques et médicales entre les deux groupes de traitement dans ce sous-groupe ;

- l'incertitude concernant l'effet du serplulimab compte tenu du schéma de l'essai et de la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement d'induction en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par serplulimab seul ;
- le profil de toxicité de l'association serplulimab, étoposide et carboplatine marqué principalement par des EI hématologiques (anémie, neutropénie) et des EI d'origine immunologique plus fréquents que dans le groupe carboplatine+ étoposide (38% vs 19%).

→ Validité externe et transposabilité

La transposabilité des résultats de l'étude en termes d'efficacité à la population européenne soulève des incertitudes du fait que :

- la majorité des patients inclus étaient d'origine asiatique (69 %), contre seulement 31 % de patients caucasiens. Parmi ces derniers, seuls 7 patients étaient en Union Européenne, dont 4 ont reçu le serplulimab, représentant 1,2 % de la population totale de l'étude.
- le pourcentage de femmes incluses dans l'étude est modeste (18 %) et ne reflète pas fidèlement la répartition attendue dans la population européenne atteinte de CPPC.
- 20 % des patients inclus étaient non-fumeurs, ce qui est peu représentatif de l'épidémiologie typique du CPPC, généralement associée à une forte prévalence du tabagisme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de serplulimab sur la mortalité. L'impact supplémentaire sur la morbidité ou la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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

Selon les recommandations actuelles²⁶, le traitement des CPPC de stade étendu repose essentiellement sur l'association de la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Le traitement de première intention est :

- L'association carboplatine (AUC 5, formule de Calvert) J1 + étoposide (100mg/m²) J1, J2, J3 + atézolizumab (1200 mg IV ou 1875 mg SC) J1 toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par atézolizumab (1200 mg IV ou 1875 mg SC) toutes les 3 semaines (ou 1680 mg IV toutes les 4 semaines) si le patient est éligible ;
- **Ou** sel de platine (carboplatine AUC 5 -6 ou cisplatine 75 – 80 mg/m²) J1 + étoposide (80-100 mg/m²) J1, J2, J3 + durvalumab (1500 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par durvalumab (1500 mg) toutes les 4 semaines si le patient est éligible.

²⁶ Référentiels Auvergne Rhone-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules, 20eme édition. Mise à jour 2024. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/02_CPC_2024.pdf#page=15

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, (ou chez les patients ayant un score de performance (PS) ≥ 2 selon les recommandations ESMO²⁷) l'association de cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 ou carboplatine AUC 5 + étoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV) toutes les 3 semaines, 4 à 6 cycles, peut être proposée.

Une irradiation thoracique complémentaire pour les patients PS (0-1), en réponse significative après la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée peut être discutée (stade IV)²³.

HETRONIFLY (serplulimab), utilisé en association avec le carboplatine et l'étoposide puis seul en traitement d'entretien, est une option thérapeutique en première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE).

La Commission souligne néanmoins :

- qu'en l'absence de données comparatives, l'apport ou la place de HETRONIFLY par rapport aux autres immunothérapies utilisées en 1ère ligne n'est pas connu,
- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG > 1 et,
- que les données sont limitées chez les patients ayant des métastases cérébrales.

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 cancer bronchique à petites cellules (CPPC) étendu est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Considérant la taille d'effet jugée cliniquement pertinente au regard de la maladie et le profil de toxicité de l'association du serplulimab à la chimiothérapie (carboplatine+ étoposide), le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Dans l'indication revendiquée, HETRONIFLY (serplulimab) est une alternative thérapeutique de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert avec les alternatives disponibles en première ligne ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la mortalité ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;

²⁷ Dingemans, A.-M. C.; Fröh, M.; Ardizzoni, A.; Besse, B.; Faivre-Finn, C.; Hendriks, L. E.; Lantue-joul, S.; Peters, S.; Reguart, N.; Rudin, C. M.; De Ruysscher, D.; Van Schil, P. E.; Vansteenkiste, J.; Reck, M. Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Ann. Oncol. 2021, 32 (7), 839-853. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>.

- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage ;

HETRONIFLY (serplulimab) 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 HETRONIFLY 10 mg/ml (serplulimab), solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de HETRONIFLY 10 mg/ml (serplulimab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du serplulimab associé à la chimiothérapie (carboplatine + étoposide) par rapport à la chimiothérapie seule, dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de survie globale dans la population ITT avec un HR de 0,63 ; IC95% [0,49 ; 0,82] avec une médiane de SG de 15,4 mois (IC95% : [13,27 ; NA]) dans le groupe serplulimab contre 10,9 mois (IC95% : [9,96 ; 14,32]) dans le groupe placebo ;

et malgré :

- le groupe contrôle (carboplatine/étoposide + placebo) jugé discutable au regard de la stratégie thérapeutique actuelle ;
- l'incertitude relative à la représentativité de la population étudiée vis-à-vis de la population européenne, en raison d'une majorité de patients asiatiques (69 %) et d'une faible représentation des patients européens ;
- l'absence de données robustes sur la survie sans progression et la qualité de vie considérées comme exploratoires du fait de l'absence de méthode de gestion du risque alpha ;
- une levée d'aveugle intervenue après la première analyse intermédiaire ;
- la non-inclusion des patients avec un score ECOG > 1 ;
- la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement lors de la phase d'induction en association à la chimiothérapie et celle lors du traitement d'entretien par serplulimab seul ;
- le profil de tolérance marqué par des événements indésirables immuno-médiés plus fréquents (38% vs 19%) ;
- le besoin médical partiellement couvert par l'existence d'autres alternatives thérapeutiques notamment des inhibiteurs de PDL-1 ;

la Commission considère que HETRONIFLY 10 mg/mL (serplulimab), solution à diluer pour perfusion, au même titre que TECENTRIQ (atezolizumab) et IMFINZI (durvalumab), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule (carboplatine et étoposide) en 1^{ère} ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CPPC) de stade étendu.

5.5 Population cible

La population cible de HETRONIFLY (serplulimab) en association avec carboplatine et étoposide correspond aux patients atteints de CPPC-SE en première ligne de traitement.

Au sein des cancers bronchiques, on différencie les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les cancers bronchiques à petites cellules (CPPC) qui se développent à partir de cellules neuroendocrines localisées dans le poumon et qui représentent environ 15% des cancers bronchiques primitifs²⁸, soit environ 7 916 nouveaux cas de CPPC par an en France (sur un total de 52 800 nouveaux cas de cancer du poumon en France en 2023²⁹).

Parmi les CPPC, on distingue les stades limités (CPPC-SL) qui concernent les stades I à III de la 8e classification TNM, et les stades étendus (CPPC-SE ou CPPC stade IV). Environ 70% des patients seraient diagnostiqués à un stade étendu (SE)³⁰ indication faisant l'objet de la présente demande, soit 5 541 patients.

Considérant que 43,7 % des patients diagnostiqués à un stade limité progresseraient vers un stade étendu dans l'année (soit 1 038 patients par an) selon une étude rétrospective menée à partir de la cohorte KBP-2010 sur 475 patients français³¹, soit 6 579 patients par an.

Selon cette même étude, le nombre de patients éligibles à une première ligne de chimiothérapie est de 85 %. Ainsi, la population cible d'HETRONIFLY® (serplulimab) en première ligne dans le traitement du CPPC-SE est estimée à 5 592 patients par an.

La population cible est estimée à 5 592 patients par an.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours ASTRIDE (HLX10-005-SCLC301-E) comparant le serplulimab, en association au carboplatine et étoposide, versus atézolizumab, en association au carboplatine et étoposide (résultats attendus au cours du premier semestre de 2026).

Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 2 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

HETRONIFLY (serplulimab) 10 mg/ml en flacon de 10 ml en solution à diluer pour perfusion est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁸ « Référentiels Auvergne Rhone-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules, 20eme édition. Mise à jour 2024. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/02_CPC_2024.pdf#page=15 »

²⁹ Debieuvre et al., « Lung Cancer Trends and Tumor Characteristic Changes over 20 Years (2000-2020) ».

³⁰ HAS. Guide de Parcours de Soins. Cancers Broncho-Pulmonaires. 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf (accessed 2025-02-19).

³¹ FRESC: French RealWorld Extension Stage SCLC Cohorts: A retrospective study on patient characteristics and treatment strategy based on KBP-2010 and ESCAP-2011. Report. 2019.