

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

IMFINZI (durvalumab), anticorps monoclonal

Intérêt clinique important.



Progrès thérapeutique modéré dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie concomitante chez des patients en bon état général et dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1%

L'essentiel

- ▶ L'AMM de IMFINZI a été octroyée avec une restriction d'utilisation selon l'expression PD-L1 ($\geq$ 1% des cellules tumorales) dans le traitement des adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.
- ▶ Il a démontré une supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans progression et de survie globale avec un profil de tolérance acceptable, observé à court terme (avec un suivi médian de 25,2 mois). Néanmoins, la quantité d'effet ne peut être estimée de manière robuste en fonction des seuils d'expression du PD-L1, en raison du caractère post-hoc des analyses.

Stratégie thérapeutique

- La chirurgie d'exérèse, seul traitement curatif du CBNPC, est le traitement de référence des stades localisés (stades I et II) pour les patients opérables.
- Environ 25% des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé correspondant au stade III de la maladie (stades IIIA, IIIB et IIIC selon la classification TNM). La discussion de la résécabilité ne concerne que les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). Environ deux tiers des cas de CBNPC localement avancés sont diagnostiqués à un stade déjà non opérable.
- Le traitement de référence du CBNPC localement avancé et non opérable est une chimioradiothérapie si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base d'un sel de platine, associée à une radiothérapie. La chimioradiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec un Performance Status (PS) 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, elle peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats. La chimioradiothérapie séquentielle est préconisée chez les patients PS $\geq$ 2 et/ou âgés et/ou fragiles. A l'issue de la chimioradiothérapie, une surveillance sans traitement était préconisée avant l'intégration du durvalumab dans la stratégie thérapeutique.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
IMFINZI est un traitement de 1^{ère} intention en monothérapie par voie I.V. dans son indication jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois.
- Des données ne sont pas disponibles concernant l'efficacité et la tolérance du durvalumab administré après une chimioradiothérapie séquentielle (alternance de chimiothérapie et de radiothérapie), correspondant au schéma d'administration généralement réalisé en pratique clinique chez des patients plus âgés et en moins bon état général. Faute d'étude réalisée spécifiquement chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée, sa place dans la stratégie reste à déterminer.

Données cliniques

- L'évaluation du durvalumab repose sur les résultats d'une étude de phase III randomisée en double-aveugle ayant pour objectif de comparer le durvalumab au placebo chez des patients atteints d'un CBNPC localement

avancé et non opérable, inclus indépendamment du seuil d'expression du PD-L1 et qui n'ont pas progressé après un traitement par chimioradiothérapie concomitante.

- Un total de 713 patients a été randomisé : 476 patients dans le groupe durvalumab et 237 patients dans le groupe placebo. Les patients étaient âgés en médiane de 64 ans et étaient en bon état général (ECOG 0 : 48,8% ; ECOG 1 : 50,8%). La majorité des patients avait un CBNPC localement avancé de grade IIIA (53,0%) ou IIIB (44,7%) et d'histologie épidermoïde (45,7%) ou non épidermoïde (54,3%).
- Dans la population totale de l'étude, en ITT et avec inclusion des patients indépendamment du seuil d'expression du PD-L1 (N=713) : cette étude a été concluante sur les co-critères de jugement principaux (survie sans progression et survie globale) lors des analyses intermédiaires prévues au protocole (considérées comme les analyses principales selon le plan d'analyse statistique) :
 - la médiane de survie sans progression a été de 16,8 mois dans le groupe durvalumab versus 5,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolue de 11,2 mois en faveur de durvalumab, avec un suivi médian de 14,5 mois, HR=0,52 ; IC_{98,9%} [0,39 ; 0,70], p<0,0001 ;
 - la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe durvalumab versus 28,7 mois dans le groupe placebo, avec un suivi médian de 25,2 mois, HR=0,68 IC_{99,73%} [0,469 ; 0,997] ; p=0,00251.
- Dans la sous-population retenue par l'AMM, dont le seuil d'expression du PD-L1 ≥ 1% : (N=303/713), les analyses dans ce sous-groupe de l'étude étant post-hoc, il convient de considérer les résultats obtenus dans la population ITT (cf. ci-dessus) pour estimer au mieux la quantité d'effet dans le sous-groupe PD-L1 ≥ 1%.
- Les événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement dans la population totale de l'étude (indépendamment du seuil d'expression PD-L1) ont été plus fréquents dans le groupe durvalumab (15,4%) que dans le groupe placebo (9,8%). Il s'agissait principalement de pneumopathie (4,8% versus 2,6%), pneumopathie radio-induite (1,3% versus 1,3%) et pneumonie (1,1% versus 1,3%). La fréquence des EI de grade 3 ou 4 a été de 32,0% dans le groupe durvalumab et de 27,8% dans le groupe placebo. Vingt et un patients (4,4%) dans le groupe durvalumab et 14 patients (6,0%) dans le groupe placebo ont présenté un EI de grade 5 (décès en raison d'un événement indésirable). Les risques importants concernent les événements immuno-médiés : pneumopathie, hépatite, colite ou diarrhée, d'ordre endocrinologique, dermatologique et cardiaque (myocardite).

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par IMFINZI est important dans l'indication de l'AMM.
- IMFINZI en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR III, modérée) par rapport au placebo dans le cadre du traitement du CBNPC localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie concomitante chez des patients en bon état général et dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1%.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 février 2019 (CT-17432)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »