



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE AUX ARTICLES L.162-17-2-1 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE (CSS) 17 FEVRIER 2021

durvalumab

IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation

Laboratoire	ASTRAZENECA
Code ATC	L01XC28 (anticorps monoclonaux)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu). »
Population concernée	Estimée à 2 059 patients (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	☒ Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire ☐ Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	22 décembre 2020
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite à l'établissement par l'ANSM, le 22 décembre 2020, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² pour la spécialité IMFINZI à base de durvalumab, la Commission de la Transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de cette spécialité dans l'indication retenue par l'ANSM.

Il est à noter que cette RTU fait suite à l'avis du 6 février 2019 de la Commission de la Transparence relatif à IMFINZI (durvalumab) dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, **dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1%** des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine. Dans cet avis, la Commission avait relevé qu'en égard à l'existence d'un besoin médical non couvert et compte tenu des résultats de l'étude PACIFIC, elle souhaitait interroger l'ANSM afin qu'elle juge de l'opportunité d'élaborer une RTU pour le durvalumab « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, sans altération moléculaire (ex : EGFR ou ALK), non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, **en cas d'expression tumorale de PD-L1 $<$ 1% ou dans le cas où le résultat de ce marqueur n'est pas disponible.** ». Il est à noter qu'initialement dans le cadre de la procédure d'AMM, le laboratoire avait revendiqué auprès de l'EMA une AMM sans restriction d'utilisation sur le seuil PD-L1³. Au final, l'AMM a été octroyée avec une restriction sur l'expression PD-L1 ($\geq$ 1% des cellules tumorales).

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

³ EMA, EPAR du 26/07/2018 relatif à IMFINZI, pages 10-11

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

3.1.1 Indication encadrée par l'ANSM dans la RTU

« **Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).** »

3.1.2 Indication de l'AMM actuellement prise en charge

Indication	IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.
Date de l'avis CT	6 février 2019
SMR/ASMR	Important/ASMR III
Prise en charge	Collectivités Liste en sus

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivant IMFINZI (durvalumab) dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

« Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé
Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Posologie

La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois.

Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle. Les recommandations relatives à la prise en charge des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 1 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Cf. Tableau 1 du RCP pour les modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement. »

4.1.2 Mode d'administration

« IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse pendant une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6 du RCP). »

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de la RTU, IMFINZI est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

Selon le protocole de l'ANSM, avec 46 363 nouveaux cas, le cancer du poumon est au deuxième rang des cancers masculins et au troisième rang des cancers féminins en termes d'incidence (Inca 2019). Avec 33 117 décès, il représente la première cause de décès (toutes causes confondues) chez l'homme entre 45 et 64 ans et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme après le cancer du sein.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente environ 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).

Environ 25% des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé correspondant au stade III de la maladie. Le stade III de la maladie regroupe des tumeurs hétérogènes (stades IIIA, IIIB et IIIC selon la classification TNM).

Dans l'étude pivot PACIFIC⁴ pour IMFINZI (durvalumab), un prélèvement avant le traitement par chimio-radiothérapie concomitante était disponible pour 76% (545/713) des patients inclus. Parmi ces patients, 17% (94/545) avaient un échantillon dont le résultat au testing était non contributif, 27 % (148/545) avaient un échantillon PD-L1 < 1% et 56% un échantillon PD-L1 ≥ 1% (303/545).

Ainsi, pour les 451 patients disposant d'un résultat du testing PD-L1 sur prélèvements effectués avant le traitement par chimio-radiothérapie, soit 63% des patients inclus (451/713), le taux de PD-L1 exprimé par la tumeur était :

- PD-L1 ≥ 1% chez 67% (303/451) des patients
- PD-L1 < 1% chez 33% (148/451) des patients

⁴ Paz et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial *Annals of Oncology*
Volume 31, Issue 6, June 2020, Pages 798-806

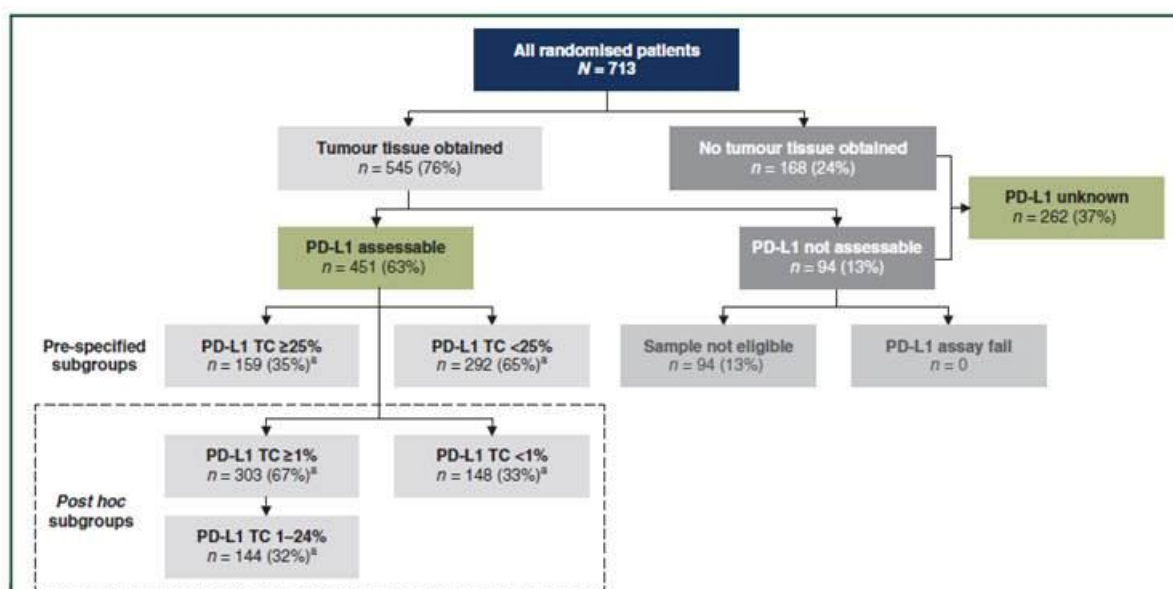


Figure 1. Summary of patient distribution by tumour PD-L1 expression status (intention-to-treat population).
PD-L1, programmed death-ligand 1; TC, tumour cell.

^a Percentages based on patients with known PD-L1 status (n = 451).

»

Statut PD-L1 dans les stade III non résécables en vie réelle⁵:

PACIFIC-R (1200 patients prévus au total), est une étude internationale et observationnelle qui a permis de recueillir des données en vie réelle auprès d'une cohorte de patients porteurs d'un CBNPC de stade III non résécable, quel que soit le statut PD-L1, n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie et ayant reçu au moins une dose de durvalumab dans le cadre d'un programme d'accès précoce entre septembre 2017 et décembre 2018.

Au 31 août 2020, fin de la période d'inclusion, 1194 patients ont été inclus par 258 sites dans 10 pays.

Les 615 premiers patients de cette cohorte évaluable présentent les caractéristiques PD-L1 suivantes :

Nombre de patients analysés	615
Taux de testing PD-L1 n (%)	442 (71,9)
PD-L1 ≥ 1 % n (%) [*]	324 (73,3)
PD-L1 < 1% n (%) [*]	91 (20,6)
Non interprétable n (%) [*]	27 (6,1)

^{*} Pourcentage calculé sur la base du nombre de patients ayant été testés.

05.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM, le CBNPC localement avancé (stade III) représente environ 25% des CBNPC et constitue une entité hétérogène dont l'objectif thérapeutique curatif repose sur le contrôle tumoral local et la diminution du risque de rechute métastatique afin d'améliorer la survie. Ainsi, le traitement à visée curative repose depuis 15 ans sur une prise en charge multimodale intégrant la radiothérapie et la chimiothérapie et dans des cas très spécifiques la chirurgie.

La chimioradiothérapie concomitante est ainsi devenue depuis 15 ans le traitement de référence des CBNPC localement avancés. A l'issue d'un traitement par chimioradiothérapie, la maladie est contrôlée dans 90% des cas ; toutefois le risque de rechute locale ou à distance est d'environ 60% dans les 12 mois suivants, avec une médiane de survie globale (SG) de 28 mois et une médiane de

⁵ N. Girard et al. Characteristics of the first 615 patients enrolled in Pacific R: A study of the first real-world data on unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy (Poster). Presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Scientific Meeting, Sep 18–21, 2020. Abstract 1242P

survie sans progression (SSP) d'environ 8-10 mois, à compter de l'instauration de la chimioradiothérapie. Ainsi, le taux de survie à 5 ans des patients reste faible (15 à 20%).

Place de IMFINZI (durvalumab) dans la stratégie thérapeutique :

Selon le protocole de l'ANSM, « le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain, à haute affinité qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1) tout en laissant intacte l'interaction PD-1/PD-L2. Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales. »

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Le protocole de l'ANSM repose sur l'étude PACIFIC de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo, a évalué l'efficacité et la tolérance du durvalumab chez 713 patients atteints de CBNPC localement avancé (stade III) et non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de platine concomitante à une radiothérapie, quel que soit le seuil d'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales.

Dans cette étude, IMFINZI (durvalumab) a démontré un bénéfice thérapeutique en termes de survie sans progression (SSP) (1^{er} co-critère principal), mais la médiane de survie globale (second co-critère principal) n'a pas été atteinte dans le groupe durvalumab versus le groupe placebo. Les résultats sur les critères secondaires (sans contrôle de l'inflation du risque alpha), évalués par un comité d'évaluation radiologique indépendant (BICR) étaient également en faveur du groupe IMFINZI (durvalumab) versus placebo.

Selon le protocole de l'ANSM, il s'agit de la première et seule thérapie ayant démontré une efficacité chez ces patients avec :

- Une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de décès de 32% (HR=0,68 ; IC à 99,73% [0,469 ; 0,997] ; p=0,00251). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe durvalumab (NA, non atteinte) (IC à 95% de [34,7 ; NA]) *versus* 28,7 mois (IC à 95% de [22,9 ; NA]) dans le groupe placebo.
- Une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de progression ou de décès de 48% (HR=0,52 ; IC à 98,9% [0,39 ; 0,70] ; p<0,0001). La médiane de survie sans progression était de 16,8 mois dans le groupe durvalumab *versus* 5,6 mois dans le groupe placebo, soit une amélioration de +11,2 mois en faveur de durvalumab.
- Ces bénéfices en termes de survie globale et de survie sans progression étaient retrouvés de manière homogène dans tous les sous-groupes pré-spécifiés.

Lors de la conception de l'étude PACIFIC, le CBNPC a été considéré comme une maladie non immunogène (Brahmer 2013). Cependant, de nouvelles preuves ont démontré que l'absence d'une réponse immunitaire efficace est, en fait, souvent le résultat de mécanismes d'échappement immunitaire. Ces mécanismes, s'ils sont compris, peuvent être surmontés thérapeutiquement avec une efficacité clinique significative (Carbone et al 2016). Les progrès les plus importants en matière d'immunothérapie dans le CBNPC ont été réalisés dans le contexte métastatique en ciblant le point de contrôle immunitaire PD-1 / PD-L1 (Shu et Rizvi 2016). Les inhibiteurs du point de contrôle PD-1 / PD-L1 déplacent l'équilibre de l'activité immunitaire d'un état immunosuppresseur induit par une tumeur vers une réponse immunitaire antitumorale active.

A la demande des Autorités européennes dans le cadre de l'évaluation de l'Autorisation de Mise sur le Marché, une analyse post-hoc a été réalisée chez les patients PD-L1≥1% et a confirmé qu'IMFINZI (durvalumab) apportait un bénéfice. En effet, les gains en SG et SSP observés étaient cohérents avec ceux démontrés dans la population de l'étude.

L'amélioration significative de la survie sans progression et la survie globale associée à un maintien de la qualité de vie démontre le bénéfice cliniquement significatif du traitement par durvalumab dans cette population et sont des éléments positifs dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque.

L'intérêt thérapeutique d'IMFINZI (durvalumab) a également été pris en compte dans les recommandations des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique dans son édition de 2018 qui précise que « l'amplitude du bénéfice est telle que cette stratégie pourra constituer nouveau standard dès que ce traitement sera mis à disposition ».

Le 21 septembre 2018, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'IMFINZI (durvalumab) en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC, localement avancé, non opérable, n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine et restreinte par principe de précaution, aux patients dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1%.

Les données de survie globale et de survie sans progression ont été mises à jour et présentées à l'ASCO 2019. Ces données sont en faveur d'un maintien de l'apport d'IMFINZI (durvalumab) dans cette pathologie.

Au 31 janvier 2019, 48,2 % des patients étaient décédés (44,1 % et 56,5 % dans les groupes durvalumab et groupe placebo, respectivement). La durée médiane du suivi était de 33,3 mois. La survie globale mise à jour est restée conforme à celle précédemment rapportée (HR stratifié 0,69, IC à 95 %, 0,55 à 0,86). La médiane de survie globale n'était pas atteinte avec le durvalumab contre 29,1 mois avec le placebo.

Les taux de survie à 12, 24 et 36 mois avec durvalumab et placebo étaient de 83,1 % contre 74,6 %, 66,3 % contre 55,3 % et 57,0 % contre 43,5 %, respectivement.

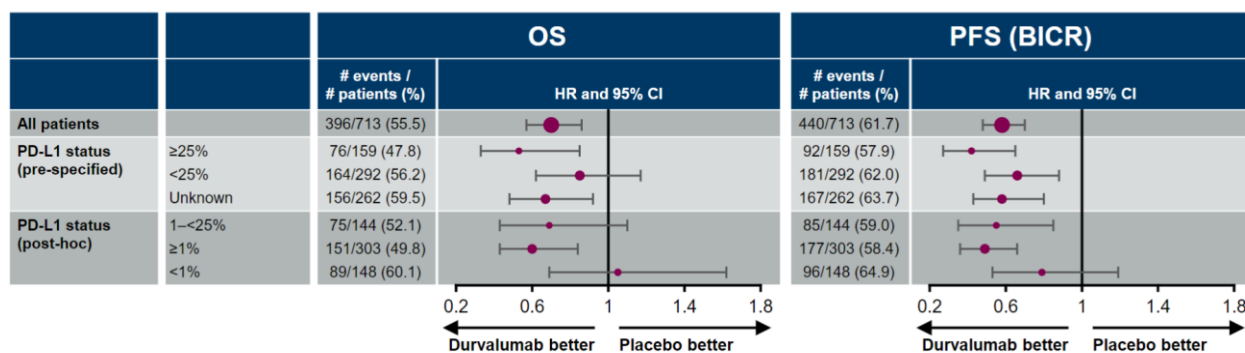
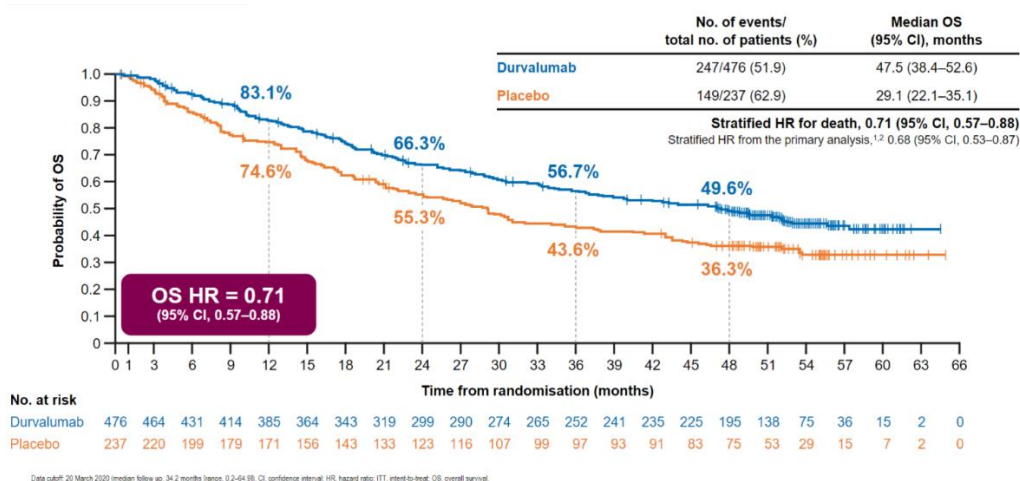
Tous les résultats secondaires examinés ont montré des améliorations conformes aux résultats des précédentes analyses.

Les données de survie globale et de survie sans progression ont été actualisées au congrès de l'ESMO 2020, par une analyse exploratoire planifiée à la date de point du 20 mars 2020, environ 4 ans après que le dernier patient ait été randomisé, correspondant à un suivi médian des patients de 34,2 mois (intervalle : 0,2-64,9) et une maturité globale de l'étude de 55,5%. Ces données incluent les premières estimations de la médiane de survie globale pour le groupe durvalumab :

- La médiane de survie globale était de 47,5 mois (IC95% : 38,4 – 52,6) dans le groupe durvalumab et de 29,1 mois (IC95% : 22,1 - 35,1) dans le groupe placebo [HR : 0,71 (IC 95 % : 0,57 – 0,88)], soit un taux de survie globale à 4 ans de 49,6% dans le groupe durvalumab et 36,3% dans le groupe placebo.

- La réduction du risque de progression était maintenue et cohérente avec l'analyse principale. La médiane de survie sans progression était de 17,2 mois dans le groupe durvalumab versus 5,6 mois dans le groupe placebo – HR stratifié = 0,55 (IC 95% : 0,44–0,67) et un taux de survie sans progression de 35,3% vs 19,5 % à 4 ans dans les groupes durvalumab versus placebo respectivement.

Faivre-Finn C et al. 4 years OS and PFS update from the Phase 3 PACIFIC trial (presentation). Presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Scientific Meeting, Sep 18–21, 2020. LBA49



05.3.2 Données de tolérance

Selon le protocole de l'ANSM, « le profil de tolérance de durvalumab a été celui attendu pour un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Le profil de tolérance observé était similaire quel que soit le statut de l'expression de PD-L1.

Données de vie réelle :

Dans le cadre de l'ATUc, après réalisation d'un recueil de données à *posteriori* chez les 576 patients traités, le statut d'expression de PD-L1 de la tumeur était rapporté comme négatif chez 145 patients (32,6% du total des patients avec le statut renseigné) ; positif chez 214 patients (48,1% du total des patients avec le statut renseigné) et inconnu chez 86 patients (19,3% du total des patients avec le statut renseigné). Le statut n'a pas été renseigné chez 131 patients (22,7% des patients traités).

Chez les 454 patients exposés au durvalumab dans le cadre de l'ATUc, 402 patients ont arrêté définitivement le traitement dont 78 patients à la suite de la survenue d'événements indésirables et 114 patients à la suite de la survenue d'une progression de la maladie. Le motif d'arrêt n'était pas renseigné pour 3 patients. Un total de 52 patients exposés étaient encore sous traitement lors des dernières nouvelles obtenues respectivement pour chaque patient.

L'ensemble des motifs d'arrêt définitif du traitement, répartis selon le statut PD-L1, est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Raison d'arrêt du traitement (Patients ayant arrêté le traitement, N=402)

	Statut PD-L1				Total N=402
	Négatif N=123	Positif N=189	Inconnu N=76	Non renseigné N=14	
Raison d'arrêt renseignée	121	188	76	14	399
Données manquantes	2	1	0	0	3
Fin du traitement	47 (38.8%)	77 (41.0%)	44 (57.9%)	0	168 (42.1%)
Progression de la maladie	42 (34.7%)	53 (28.2%)	14 (18.4%)	5 (35.7%)	114 (28.6%)
Événement indésirable	22 (18.2%)	35 (18.6%)	14 (18.4%)	7 (50.0%)	78 (19.5%)
Autre	7 (5.8%)	11 (5.9%)	3 (3.9%)	1 (7.1%)	22 (5.5%)
Décès	2 (1.7%)	6 (3.2%)	0	1 (7.1%)	9 (2.3%)
Fin de traitement + Progression de la maladie	0	2 (1.1%)	0	0	2 (0.5%)
Souhait du patient / de la famille	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)
Perdu de vue	0	2 (1.1%)	0	0	2 (0.5%)
Fin de traitement + Événement indésirable	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.3%)
Souhait du médecin	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)

A la date du 15 juin 2020, 174 patients traités dans le cadre de l'ATU (nominative ou de cohorte) en France ont rapporté un total de 289 effets indésirables, dont 175 graves. La nature et la gravité des effets indésirables selon le statut PD-L1 était similaire. Aucune alerte particulière n'a été soulevée chez les patients traités dans le cadre de l'ATU quel que soit le statut PD-L1 de la tumeur.

Les résultats de la dernière évaluation tumorale, correspondant à la dernière information à ce sujet reçue par le laboratoire, dans certains cas à distance de l'information sur l'arrêt du traitement, a été rapportée pour 384 patients : Réponse complète (n= 54, 14,1%), Réponse partielle (n= 73, 19,0%), Stabilisation de la maladie (n= 106, 27,6%), Progression de la maladie (n= 136, 35,4%) et non évaluable pour 15 patients (3,9%). En fonction du statut PD-L1, il a été retrouvé une réponse objective (réponse radiologique complète, partielle ou stabilisation) chez 74 patients sur 120 rapportés (61,7%) avec un statut PD-L1 négatif, 115 patients sur 182 (63,2%) avec un statut PD-L1 positif et 35 patients sur 70 (50,0%) avec un statut PD-L1 inconnu.

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe B2 du protocole de l'ANSM) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe D du protocole de l'ANSM) »

05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon le protocole de l'ANSM « Compte tenu de l'AMM actuelle d'IMFINZI (durvalumab), des résultats de l'étude pivot de phase III présentés ci-dessus, de la recommandation de la HAS dans son avis du 6 février 2019 et de l'expérience acquise en vie réelle lors de l'ATUc, l'ANSM estime que les données scientifiques disponibles à ce jour constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice/risque du durvalumab est présumé favorable dans le traitement du CBNPC non opérable et ayant répondu ou s'étant stabilisé après un traitement initial par

chimioradiothérapie en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).»

Compte tenu de ces données, la Commission estime que IMFINZI (durvalumab) contribue à l'amélioration ou l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu) et que l'intérêt de l'utilisation de IMFINZI (durvalumab) dans cette indication est établi.

06 POPULATION CONCERNEE

La population estimée est celle concernée par le champ de l'indication de la RTU, à savoir les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).

Le nombre de patients au stade localement avancé, non opérable, n'ayant pas progressé après chimioradiothérapie est estimé à 4 117 par an⁶.

Conformément à l'indication RTU restreinte aux tumeurs exprimant le PD-L1 (< 1%) ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu), il convient de déterminer la proportion de CBNPC avec PD-L1 < 1% ou non exploitable au stade localement avancé. En l'absence de donnée épidémiologique précise, la proportion de patients ayant une tumeur exprimant PD-L1 < 1% ou non exploitable est approchée à partir des données disponibles :

- données parcellaires au sein de la cohorte ESME : expression positive dans 32,7% (17/52) des cas et expression indéterminée dans 15,4% (8/52) des cas, PD-L1 < 1% dans 51,9% (27/52) des cas ;
- données issues d'études cliniques :
 - du durvalumab (PACIFIC) : tumeur exprimant le PD-L1 $\geq$ 1% observée dans 55,6% (303/545 patients ayant un échantillon tumoral prélevé), statut inconnu dans 37% (262/713), PD-L1 < 1% observée pour 21% des cas au stade localement avancé ;
 - du pembrolizumab (KEYNOTE 010) en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} intention au stade métastatique : parmi les patients recrutés (N=2 699), 54,6% avaient un statut PD-L1 $\geq$ 1% (N=1 475), PD-L1 < 1% ou non exploitable dans 45% (1 224/2 699) des cas.

D'après ces données exploratoires, environ un patient sur deux serait susceptible d'avoir une tumeur avec un PD-L1 < 1% ou non exploitable au stade localement avancé.

Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication de la RTU peut être estimée à 2 059 patients.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, est une maladie grave qui engage le pronostic vital,

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence IMFINZI 26 février 2019.

- ▮ La place de la spécialité IMFINZI (durvalumab) dans la stratégie thérapeutique,
- ▮ L'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles,
- ▮ Le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt pour les patients,

la Commission de la Transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire de la spécialité IMFINZI (durvalumab) dans l'indication du « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu). »

▮ Autre demande

Dans le cadre de la mise en place de la RTU, la Commission de la Transparence souligne l'importance d'un recueil de données exhaustives et de qualité pour étayer l'efficacité et la tolérance de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication de la RTU, indication qui n'a pas été retenue par l'EMA malgré le fait que la revendication du laboratoire portait sur une AMM sans restriction d'utilisation sur le seuil PD-L1.