

N/Réf. : CIS : 6 369 095 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : **10 novembre 2023** complétée le 22 novembre 2023, le 28 février 2024 et le 8 mars 2024.

Nom du demandeur : **Astra Zeneca**

Dénomination du médicament : IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : durvalumab

Indication thérapeutique revendiquée :

IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante après résection, est indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable (tumeurs ≥ 4 cm et/ou envahissement ganglionnaire) en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM ne peut attester d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «IMFINZI 50 mg/ml ; solution à diluer pour perfusion» dans l'indication thérapeutique revendiquée en l'état des données disponibles.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Date :

Signature :

Annexe :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité IMFINZI bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne délivrée en application de la procédure centralisée, depuis le 21 septembre 2018 dans plusieurs indications en oncologie. L'indication revendiquée dans le cadre de la présente demande d'accès précoce (AP) est la même que celle qui est actuellement en cours d'évaluation auprès de l'Agence européenne des médicaments dans le cadre d'une extension d'indication de l'AMM.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique**

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- **Au plan clinique :**

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1). 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 et augmente l'activation des lymphocytes T.

Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. La majorité des diagnostics est réalisée à des stades localement avancés ou métastatiques, et 20 à 30% des diagnostics sont réalisés à un stade précoce opérable¹.

En France, le cancer bronchique représente la 1ère cause de décès par cancer chez l'homme et la seconde chez la femme. Son incidence est en hausse².

La prise en charge thérapeutique du CBNPC en l'absence de mutation sensibilisante de l'EGFR ou de translocation ALK dépend notamment du stade la maladie lors du diagnostic.

Les CBNPC résécables correspondent aux tumeurs de stades I, II, et IIIA/B dans la 8ème édition de la classification TNM. L'éligibilité du patient à une chirurgie thoracique dépend de la localisation de la tumeur, de sa taille qui conditionne l'extension de la résection chirurgicale anatomique, de l'état général et des comorbidités du patient qui définissent l'opérabilité³.

La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. Malgré la prise en charge actuelle, la rechute reste un problème majeur : 50 à 60% des patients opérés rechutent et près de la moitié décèdent à 5 ans.

En l'état actuel des connaissances, le nombre estimé de patients par an à traiter dans l'indication revendiquée est d'environ 3800.

¹ « INCa- Panorama des cancers en France, édition 2022. Disponible en ligne <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022> ».

² INCa - L'édition 2023 du Panorama des cancers en France. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon#toc-le-cancer-du-poumon-en-chiffres>

³ « NCCN Guidelines. Non Small Cell Lung Cancer- version 3.2023 du 13 avril 2023. Disponible en ligne https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf », s. d

Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de la présente demande d'AP sont issues de l'étude pivotale AEGEAN : étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité de durvalumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine en tant que traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie après la chirurgie, chez des patients atteints d'un CBNPC résécable (stade IIA à stade IIIB sélectionné [AJCC, 8^e édition]).

Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient :

- la réponse complète pathologique (RCp) définie par l'absence de tissu tumoral résiduel viable dans la lésion pulmonaire primitive et les ganglions lymphatiques au moment de la résection chirurgicale,
- la survie sans événement (SSE) définie par le délai écoulé avant apparition d'un événement tel qu'une progression, ou une rechute de la maladie, un décès.

Les principaux critères secondaires d'évaluation étaient :

- la réponse pathologique majeure (RPM), définie par la présence d'au maximum 10 % de tissu tumoral résiduel viable dans la tumeur pulmonaire primitive après un traitement néoadjuvant au moment de la résection, la survie sans métastase (SSM) définie par le délai écoulé avant l'apparition d'une métastase,
- la survie globale (SG) définie par le délai écoulé avant la survenue du décès.

Un total de 802 patients a été randomisé (1:1) pour recevoir en périopératoire durvalumab (bras 1) ou le placebo (bras 2) en association avec une chimiothérapie néoadjuvante. La permutation entre les bras de l'étude n'était pas autorisée. La population étudiée pour l'analyse de l'efficacité (intention de traiter modifiée [ITTm]) a exclu les patients porteurs de mutations de l'EGFR ou de réarrangements de l'ALK connus soit 740 patients (366 patients dans le bras 1 et 374 patients dans le bras 2).

- Bras 1 : durvalumab 1 500 mg + chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la chirurgie puis durvalumab 1 500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 cycles après la chirurgie
- Bras 2 : placebo + chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la chirurgie puis placebo toutes les 4 semaines pendant 12 cycles après la chirurgie

Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie de la population d'analyse de l'efficacité (ITTm) étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude : hommes (71,6 %), âge $\geq$ 65 ans (51,6 %), âge médian 65 ans (de 30 à 88 ans), ECOG 0 (68,4 %), ECOG 1 (31,6 %), Caucasiens (53,6 %), Asiatiques (41,5 %), Noirs ou Afro-américains (0,9 %), Amérindiens ou Natifs de l'Alaska (1,4 %), autres origines ethniques (2,6 %), fumeurs actifs ou anciens fumeurs (85,5 %), non-fumeurs (14,5 %), histologie épidermoïde (48,6 %) et histologie non épidermoïde (50,7 %), stade II (28,4 %), stade III (71,6 %), statut d'expression de PD-L1 TC $\geq$ 1 % (66,6 %), statut d'expression de PD-L1 TC < 1 % (33,4 %).

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire avec une date de gel de la base pour l'extraction des données au 10 novembre 2022 et correspondent à l'analyse principale de la SSE et de la RCp.

Dans la population étudiée, 295 (80,6 %) patients du bras 1 étaient éligibles à une chirurgie à visée curative versus 302 (80,7 %) patients dans le bras 2. 284 (77,6 %) patients du bras 1 ont fait l'objet d'une chirurgie à visée curative versus 287 (76,7 %) patients dans le bras 2. Le statut des marges de résection au sein de la population ITTm ayant fait l'objet de la chirurgie était le suivant (bras 1 vs bras 2) :

- R0 (pas de tumeur résiduelle) : 94,7 % vs 91,3 %
- R1 (tumeur résiduelle microscopique) : 4,2 % vs 7,7 %
- R2 (tumeur résiduelle macroscopique) : 0,7 % vs 0,7 %

Un pourcentage similaire de patients dans les deux bras a commencé un traitement adjuvant (65,8 % dans le bras durvalumab contre 63,4 % dans le bras placebo), de même la proportion de patients ayant reçu un traitement adjuvant complet (12 cycles) était similaire entre les 2 bras (24% dans le bras durvalumab et 21.1% dans le bras placebo).

Il est observé, dans le bras durvalumab versus le bras placebo, une amélioration statistiquement significative de la SSE [HR = 0,68 (IC à 95 % : 0,53 ; 0,88), p = 0,003902] et de la RCp [différence de proportions, 12,96 % (IC à 95 % : 8,67 ; 17,57)].

Tolérance générale

Globalement, le profil de sécurité de durvalumab + chimiothérapie en traitement néoadjuvant, puis en monothérapie post-opératoire en traitement adjuvant, semble cohérent avec le profil de sécurité connu du durvalumab et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

elon le demandeur, la stratégie périopératoire se justifie de la manière suivante : la chimiothérapie néoadjuvante peut être utilisée avant le traitement adjuvant pour maximiser l'exposition et augmenter la proportion de patients ayant des marges nettes après la résection chirurgicale, et l'inhibiteur de point de contrôle peut être administré pendant la phase néoadjuvante pour apporter un bénéfice supplémentaire à la chimiothérapie ; une inhibition adjuvante supplémentaire du point de contrôle après la chirurgie pourrait éliminer les micrométastases et prévenir la récurrence de la maladie.

Il convient toutefois de noter que les études réalisées (KEYNOTE-671 et AEGEAN) à ce jour n'ont jamais comparé directement la stratégie néoadjuvante + adjuvante à la stratégie néoadjuvante seule ou à la stratégie adjuvante seule dans le cas du CBNPC. L'essai clinique AEGEAN tel qu'il est conçu ne permet pas de distinguer la contribution du durvalumab à chaque phase de traitement, et de déterminer si le durvalumab néoadjuvant et/ou adjuvant est nécessaire.

Après un suivi médian de 9 mois, il est observé une réduction statistiquement significative du risque de survenue d'évènement (progression, décès ou rechute de la maladie) de 32% chez les patients atteints d'un CBNPC résécable de stades IB à IIIA lorsque le durvalumab est ajouté à la chimiothérapie par doublet de platine en situation de néoadjuvante puis poursuivie en monothérapie en situation adjuvante.

Néanmoins, sur le plan clinique et sur la base des données soumises (initiales et complémentaires), aucun élément objectif ne permet à ce jour de démontrer l'intérêt thérapeutique du durvalumab dans l'indication revendiquée par le laboratoire. En effet, l'amélioration statistiquement significative du risque de survenue d'évènement n'est pas étayée par des données en survie globale suffisamment matures et clairement en faveur de cette stratégie péri-opératoire au regard du profil de toxicité majorée par l'association des traitements.

Conclusion

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester à ce jour d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « IMFINZI » dans l'indication thérapeutique «IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante après résection, est indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable (tumeurs ≥ 4 cm et/ou envahissement ganglionnaire) en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK» en l'état des données disponibles.

