

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

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 : 14/12/2023 complétée le 04/01/2024, le 21/03/2024 et le 07/05/2024.

Nom du demandeur : AstraZeneca

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

DCI/nom de code : Durvalumab

Indication thérapeutique revendiquée :

« IMFINZI, en association au carboplatine et au paclitaxelest indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR).»

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique modifiée suivante :

IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR).

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

- Annexe: motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

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.

IMFINZI (durvalumab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis le 21 septembre 2018 et a fait l'objet d'extensions d'indications ultérieures. Il est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC), d'un cancer des voies biliaires ou d'un carcinome hépatocellulaire¹.

L'extension d'indication faisant l'objet du présent avis (cancer de l'endomètre) est actuellement en cours d'évaluation par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA).

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

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

La qualité pharmaceutique et les données précliniques ont été évaluées dans le cadre de la procédure d'AMM centralisée pour LYNPARZA et sont suffisantes 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 :

IMFINZI (durvalumab) est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ), qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80. Ce blocage sélectif augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T. PD-L1 peut être exprimé à la fois sur des cellules tumorales et sur des cellules immunitaires associées à la tumeur dans le microenvironnement tumoral.

Le cancer de l'endomètre est une tumeur solide des cellules de la paroi du corps de l'utérus, se situant au 4ème rang des cancers chez la femme. Il s'agit du cancer gynécologique le plus fréquent en France avec 8 432 nouveaux cas rapportés en 2023^{2,3}. Le cancer de l'endomètre représente la 5ème cause de décès par cancer chez la femme, avec 2 415 décès rapportés en 2018².

En première ligne de traitement des stades avancés et récurrents, les traitements systémiques sont essentiels à la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, du fait du caractère inadapté/insuffisant de la chirurgie et de la radiothérapie dans ce contexte. Dans la majorité des cas, le traitement de référence consiste en une chimiothérapie associant paclitaxel et carboplatine.

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du durvalumab en association à une chimiothérapie à base de platine lors de la phase d'induction puis en association à l'olaparib en entretien chez des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR) repose sur les résultats de l'étude de phase III DUO-E de supériorité, contrôlée, randomisée, en double-aveugle *versus* placebo. Les patientes étaient naïves de traitement anticancéreux systémique de première ligne. Pour les patientes présentant une maladie récurrente, une chimiothérapie antérieure n'était autorisée que si elle avait été administrée en situation adjuvante et si au moins 12 mois s'étaient écoulés entre la date de l'administration de la dernière dose de chimiothérapie et la date de la récurrence suivante. L'étude a inclus des patientes atteintes de carcinomes épithéliaux de l'endomètre de toutes histologies, y compris les carcinosarcomes. Les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre n'ont pas été incluses.

¹ RCP IMFINZI (durvalumab), disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf

² Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bull Épidémiol Hebd. 2023;(12-13):188-204.

³ 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

L'étude a comporté 3 bras au sein desquels se succédaient deux séquences de traitement :

- Un traitement d'induction de 6 cycles toutes les 3 semaines (en cas de toxicité, la période pouvait être réduite à 4 cycles) de chimiothérapie, associée au durvalumab ou à son placebo,
- Un traitement d'entretien par durvalumab +/-olaparib ou placebo jusqu'à progression de la maladie, uniquement chez les patientes ayant complété au moins 4 cycles d'induction et sans signe de progression de la maladie après la phase d'induction.

A noter qu'après un maximum de 6 cycles, la chimiothérapie était arrêtée dans les trois bras mais les traitements par durvalumab, olaparib et le placebo étaient maintenus jusqu'à progression.

Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir :

Bras traitement standard (SoC) :

- Induction : chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel + placebo du durvalumab toutes les 3 semaines
- Entretien : placebo de l'olaparib 2 fois par jour + placebo du durvalumab toutes les 4 semaines

Bras SoC+D :

- Induction : chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel + durvalumab à la posologie de 1120 mg IV toutes les 3 semaines
- Entretien : placebo de l'olaparib 2 fois par jour + durvalumab à la posologie de 1500 mg IV toutes les 4 semaines

Bras SoC+D+O :

- Induction : chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel + durvalumab à la posologie de 1120 mg IV toutes les 3 semaines
- Entretien : olaparib à la posologie de 300 mg *per os* 2 fois par jour + durvalumab à la posologie de 1500 mg IV toutes les 4 semaines.

La randomisation était stratifiée selon le statut MMR (proficient *versus* deficient), le caractère récurrent ou nouvellement diagnostiqué de la maladie et la région géographique (Asie *versus* autres régions du monde).

Le critère de jugement principal était la Survie sans progression (SSP) estimée par l'investigateur dans la population totale (ITT). La Survie Globale (SG) en ITT était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Des analyses exploratoires de la SSP ont été réalisées dans des sous-groupes prévus au protocole afin d'évaluer la cohérence de l'effet du traitement en fonction de facteurs pronostiques/prédictifs potentiels ou attendus, notamment selon le statut MMR (pMMR/dMMR).

Au total 718 patientes ont été randomisées (population ITT), dont 575 (80,1%) présentaient un statut pMMR, correspondant à la population de patientes revendiquée dans le cadre de cette demande d'AP. Dans l'ensemble de la population de l'étude, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques cliniques des patientes à l'inclusion étaient globalement similaires entre les trois groupes de traitement : âge médian de 64 ans (min-max : 22-86 ans) ; caucasiens (57 %), asiatiques (30 %), noires (5 %) et autre (4 %) ; PS OMS/ECOG 0 (67 %) vs 1 (33 %) ; 47 % de maladie nouvellement diagnostiquée et 53 % de maladie récurrente. Les sous-types histologiques étaient les suivants : endométrioïde (60 %), séreux (21 %), carcinosarcome (7 %), épithélial mixte (4 %), à cellules claires (3 %), indifférencié (2 %), mucineux (< 1 %) et autre (3 %). Au total, 22 % des patientes, toutes atteintes d'une maladie récurrente, avaient reçu un traitement anticancéreux antérieur. Les traitements anticancéreux antérieurs les plus fréquemment reçus étaient carboplatine (18,4%), paclitaxel (17,4%) et cisplatine (4,3%).

A la date du gel des données (12/04/23), le suivi médian était de 16,4 mois, 17,1 mois et 17,5 mois respectivement pour les bras SoC, SoC +D et SoC+D+O :

Population ITT

- SSP (estimée par l'investigateur) : gain médian de +5,5 mois en faveur du bras expérimental SoC+D+O versus SoC (15,1 mois *versus* 9,6 mois), avec une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès de 45% (HR=0,55 ; IC95% [0,43 ; 0,69] ; p < 0,0001).
- SG : les données n'étaient pas matures (maturité de 27,9% dans le bras SoC+D+O). Les résultats sur la survie globale n'ont pas atteint la significativité dans cette analyse intermédiaire et des analyses ultérieures sont prévues au protocole. Les résultats de survie globale ont toutefois montré une tendance similaire aux données de SSP en faveur de SoC+D+O par rapport à la chimiothérapie seule (SoC).
- Taux de réponse objective évaluée par l'investigateur et durée de réponse (critères de jugement secondaires) : Le taux de réponse objective a été de 63,6% avec le bras SoC+D+O versus 55,1% avec le

bras SoC (OR=1,44 ; IC95% [0,95 ; 2,18]). Parmi les patientes randomisées présentant une maladie mesurable à l'inclusion, 16,3% des patientes du bras SoC+D+O ont présenté une réponse complète *versus* 9,6% des patientes du bras SoC. Une réponse partielle a été rapportée respectivement pour 47,3% des patientes du bras SoC+D *versus* 45,5% du bras SoC.

La médiane de durée de réponse globale a été respectivement de 21,3 mois (bras SoC+D+O) *versus* 7,7 mois (bras SoC).

Population pMMR

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole, sur des critères de stratification, ont montré la cohérence des résultats avec ceux de l'analyse primaire dans le sous-groupe de patientes pMMR :

- SSP : Une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 43% (HR=0,57 ; IC95% [0,44 ; 0,73]) en faveur de SoC+D+O par rapport à cette même chimiothérapie seule (SoC), ainsi qu'une médiane de survie sans progression pour ces mêmes bras respectivement de 15,0 mois *versus* 9,7 mois (+ 5,3 mois en faveur du bras SoC+D+O).
- SG : Une analyse post-hoc en sous-groupes selon le statut MMR a également été effectuée sur le critère de jugement secondaire avec HR = 0,69 (IC95% [0,47 ; 1,00]).
- A noter que l'analyse exploratoire réalisée pour la SSP estimée par l'investigateur pour le bras SoC+D+O *versus* SoC +D dans la population pMMR semble indiquer une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 24% (HR=0,76 ; IC95% [0,59 ; 0,99]) en faveur du bras SoC +D+O, ainsi qu'une médiane de survie sans progression pour ces mêmes bras respectivement de 15,0 mois *versus* 9,7 mois (gain médian de +5,3 mois), indiquant un intérêt de l'ajout de l'olaparib à la stratégie SoC+D.

Des analyses en sous-groupe prévues au protocole ont été réalisées pour la SSP selon le statut HRR. Les résultats semblent indiquer un bénéfice du traitement indépendamment du statut HRR/non-HRR en population ITT et dans le sous-groupe de patientes pMMR.

Tolérance

Le profil de tolérance observé est cohérent avec le profil déjà connu des traitements utilisés individuellement. Les Effets Indésirables Graves (EIG) les plus fréquemment signalés correspondaient généralement aux profils de tolérance connus des traitements étudiés (carboplatine, paclitaxel, durvalumab et olaparib) c'est-à-dire des troubles gastro-intestinaux (nausées, constipations, diarrhées) ou hématologiques (anémie).

Les arrêts de traitement dus à un Effet Indésirable (EI) restent limités (dans le bras SoC+D+O : 9,2% d'EI ayant conduit à l'arrêt du durvalumab ou de son placebo, 8,8% à l'arrêt de l'olaparib ou de son placebo et 13,0% à l'arrêt de la chimiothérapie).

Aucun décès n'a été considéré comme relié au traitement. L'incidence des EI immuno-médiés était conforme au profil de tolérance du durvalumab et gérables conformément aux recommandations de la gestion de la toxicité. Pour les événements indésirables d'intérêt particulier, on note l'absence d'événement de type SMD/LAM dans les 3 bras de traitement. L'incidence des événements de type SMD/LAM dans l'ensemble des essais avec olaparib monothérapie est <1,5%. De potentiels facteurs contributifs au développement d'un SMD/d'une LAM ont été identifiés comme l'exposition préalable à un agent platine ou la présence d'une mutation BRCA. S'agissant d'une demande dans une indication de première ligne de traitement, l'exposition à un agent platine reste encore limitée. A noter également que la médiane de SSP dans le bras SoC+D+O est de 15,1 mois (12,6, 20.7), inférieure à la durée possible de traitement par olaparib jusqu'à 2 ans en maintenance d'un cancer de l'ovaire.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique suivante :

«IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR). »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont en pièces jointes.