

Décision n° 2024.0319/DC/SEM du 20 novembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI (durvalumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 novembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité IMFINZI (durvalumab) reçue le 29 juillet 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 8 et 26 août 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 19 août et 2 septembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 septembre 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 5 novembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 novembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament IMFINZI (durvalumab), dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade limité, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine ».

Le laboratoire ASTRAZENECA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade limité, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le CBPC est caractérisé par une croissance tumorale rapide, une sensibilité initiale à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais suivi d'un développement rapide de résistance aux traitements principalement au stade métastatique, et que les patients diagnostiqués avec un CBPC à un stade limité ont une espérance de vie d'environ 20 % à 5 ans. Le cancer bronchique est classé au premier rang des décès par cancer chez l'homme et au second rang chez la femme, et que le cancer bronchique à petite cellule (CBPC) représente environ 14 à 15 % des cancers bronchiques primitifs et environ 30% des patients sont diagnostiqués à un stade limité (SL). Comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque le traitement recommandé du CBPC-SL consiste en une association concomitante d'une chimiothérapie systémique à base de sels de platine et d'une radiothérapie thoracique. Le traitement par IMFINZI (durvalumab) est une immunothérapie qui s'adresse aux patients dont la maladie n'a pas progressé après cette chimio radiothérapie. Aucun autre médicament n'est à ce jour indiqué dans le traitement du CBPC-SL à ce stade de la maladie, à savoir au stade de consolidation pour les patients n'ayant pas progressé après chimio radiothérapie

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du CBPC à un stade limité avec des résultats intermédiaires suggérant une efficacité en matière de la survie globale et survie sans progression (co-critères de jugement principal) avec une réduction du risque de décès de 27% et de récurrence de 24%. IMFINZI (durvalumab) présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBPC-SL, et le plan de développement est adapté car il fournit des résultats cliniques étayant l'efficacité de IMFINZI (durvalumab) concernant la survie globale et la survie sans progression lors d'une analyse intermédiaire, et les résultats de l'analyse finale sont attendus pour 2027. En conséquence, il est susceptible de participer à combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
1 flacon en verre de 10 ml (CIP 34009 550 581 4 4)
1 flacon en verre de 2.4 ml (CIP 34009 550 581 5 1)

du laboratoire ASTRAZENECA

dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade limité, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier, et pour lesquels la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 novembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

durvalumab

IMFINZI 50 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 6 novembre 2024

- Cancer bronchique à petites cellules
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « IMFINZI (durvalumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité (CBPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- le cancer bronchique est classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2e rang chez la femme ;
- le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représente environ 14 à 15 % des cancers bronchiques primitifs et environ 30% des patients sont diagnostiqués à un stade limité (SL) ;
- le CBPC est caractérisé par une croissance tumorale rapide, une sensibilité initiale à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais il est observé un développement rapide de résistance aux traitements principalement au stade métastatique ;
- les patients diagnostiqués avec un CBPC à un stade limité ont une espérance de vie d'environ 20 % à 5 ans ;
- comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- le traitement recommandé du CBPC-SL consiste en une association concomitante d'une chimiothérapie systémique à base de sels de platine et d'une radiothérapie thoracique. Le traitement par IMFINZI (durvalumab) est une immunothérapie qui s'adresse aux patients dont la maladie n'a pas progressé après cette chimioradiothérapie.
- aucun autre médicament n'est à ce jour indiqué dans le traitement du CBPC-SL à ce stade de la maladie.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

IMFINZI 50 mg/ml (durvalumab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du CBPC à un stade limité avec une évaluation de l'efficacité sur les deux co-critères de jugement principaux : une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 27 % sur la survie globale et de 24 % sur la survie sans progression ;
- le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBPC à un stade limité ;
- le plan de développement est adapté car il fournit des résultats cliniques suggérant l'efficacité du durvalumab concernant la survie globale lors d'une analyse intermédiaire, et les résultats de l'analyse finale sont attendus pour 2027 ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.3	Profil de tolérance	17
3.4	Programme d'études	18
4.	Discussion	18
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	19
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	20
5.2	Absence de traitement approprié	20
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	20
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
5.5	Recommandations	21

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 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Précisions	IMFINZI (durvalumab) fait actuellement l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne (dossier déposé le 1er juillet 2024) dans la même indication revendiquée que celle de l'accès précoce.
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « IMFINZI est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade limité, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (05/11/2024) : « IMFINZI (durvalumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité (CBPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	durvalumab (code ATC : L01FF03) IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) – 1 flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1) Ces présentations sont déjà disponibles dans d'autres indications.
Laboratoire	AstraZeneca
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	IMFINZI (durvalumab) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'IMFINZI (durvalumab) est de 1500 mg toutes les 4 semaines, jusqu'à progression de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou pour une durée maximale de 24 mois. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique, anticorps monoclonal, inhibiteur de PD-1/PD-L1.
Mécanisme d'action	IMFINZI (durvalumab) est un inhibiteur PD-1/PDL-1 qui augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : IMFINZI (durvalumab) ne dispose pas d'une autorisation de la Food and Drug Administration dans l'indication faisant l'objet de la demande.
Autres indications de l'AMM	IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, du cancer bronchique à petites cellules (stade avancé), cancers des voies biliaires, carcinomes hépatocellulaires, cancers de l'endomètre (cf. RCP pour le libellé des indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	Demandes d'accès précoce : – Refus d'accès précoce pré-AMM le 23/05/2024¹ dans l'indication « traitement de première ligne pour les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), par IMFINZI (durvalumab), en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi d'un traitement d'entretien pour les patientes dont la maladie n'a pas progressé durant la phase de traitement par IMFINZI (durvalumab) en association à une chimiothérapie à base de platine, par IMFINZI (durvalumab) en association à LYNPARZA (olaparib) ». – Refus d'accès précoce pré-AMM le 04/04/2024² dans l'indication « 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. » – Autorisation d'accès précoce post-AMM le 23/02/2023³ dans l'indication suivante : « en association avec le trémélimumab, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable ». – Autorisation d'accès précoce pré-AMM le 22/09/2022⁴ dans l'indication « en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires à un stade avancé ou métastatique ». Autorisation d'accès précoce post-AMM renouvelée le 12/10/2023⁵ Demandes d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités :

¹ Décision n°2024.0138/DC/SEM du 23 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce des spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) en association

² Décision n°2024.0093/DC/SEM du 4 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité IMFINZI (durvalumab)

³ Décision n°2023.0074/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI

⁴ Décision n°2023.0074/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI

⁵ Décision n°2023.0379/DC/SEM du 12 octobre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	– En association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique : SMR important et ASMR IV par rapport à la chimiothérapie gemcitabine + cisplatine (Avis du 21/06/2023) – En association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE) : SMR important et un ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule (Avis du 10/03/2021) – En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un 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 : SMR important et ASMR III par rapport au placebo (Avis du 06/02/2019)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 6 novembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Association De L'Air (contribution écrite)

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 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme⁶. 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 femme⁷.

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 métastatiques⁸.

Le cancer bronchique à petite cellules (CBPC), qui représente environ 14 à 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 CBPC ont

⁶ 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

⁷ 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

⁸ HAS - Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaire – 2013

cependant des marqueurs négatifs)⁹. 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 statut de performance ECOG 0 ou 1 et le sexe féminin sont des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques favorables¹⁰. Environ 1/3 des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (stade I à III de la classification TNM du cancer du poumon). Le traitement des CBPC de stade I à III repose sur l'association chimiothérapie / radiothérapie thoracique avec parfois une irradiation cérébrale prophylactique. Ces patients ont une espérance de vie d'environ 20 % à 5 ans⁹. Concernant les CBPC de stades étendus, c'est-à-dire métastatiques (stade IV TNM), l'espérance de vie est de l'ordre de 3 à 6 mois sans traitement. Avec un traitement, la médiane de survie actuelle est autour de 10 à 12 mois⁹.

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

Le CBPC se présente généralement sous la forme d'une grande masse et d'une lymphadénopathie médiastinale volumineuse qui provoquent une toux et une dyspnée. Les symptômes du CBPC de stade limité sont similaires à ceux d'un cancer bronchique et ne sont pas spécifiques de la maladie.

Les symptômes les plus fréquents sont : le développement d'une masse compressive au niveau du médiastin, l'apparition d'une toux persistante, des crachats présentant des traces de sang, des difficultés respiratoires, des infections pulmonaires répétées, des douleurs aiguës ou chroniques, une perte de poids, une perte d'appétit, une fatigue importante. Cette symptomatologie altère la qualité de vie des patients.

Épidémiologie

Au sein des cancers bronchiques, on différencie les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) qui se développent à partir de cellules neuroendocrines localisées dans le poumon et qui représentent environ 15% des cancers bronchiques primitifs¹¹, soit environ 7 916 nouveaux cas de CBPC par an en France.

Parmi les CBPC, on distingue les stades limités (CBPC-SL) qui concernent les stades I à III de la 8^e classification TNM, et les stades étendus (CBPC-SE ou CBPC stade IV).

Environ 30% des patients sont diagnostiqués à un stade limité (SL)¹², indication faisant l'objet de la présente demande, soit 2 374 patients.

⁹ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes 2020 en oncologie thoracique. Cancers bronchiques à petites cellules. 16^{ème} édition. Disponible sur : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/CPC_2020_VDEF.pdf

¹⁰ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes 2020 en oncologie thoracique. Cancers bronchiques à petites cellules. 16^{ème} édition. Disponible sur : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/CPC_2020_VDEF.pdf

¹¹ « Référentiels Auvergne Rhone-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules, 20^{ème} édition. Mise à jour 2024. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/02_CPC_2024.pdf#page=15 ».

¹² Peters et al., « Consolidation Nivolumab and Ipilimumab versus Observation in Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer after Chemo-Radiotherapy - Results from the Randomised Phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI Trial ».

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations en vigueur (NCCN 2022¹³, ESMO 2023¹⁴ et AURA 2024¹⁵), le traitement préconisé consiste en une association concomitante d'une chimiothérapie systémique à base de sels de platine et d'une radiothérapie thoracique.

Selon le profil des patients et de la réponse à la chimioradiothérapie, l'irradiation cérébrale prophylactique peut également être considérée comme un traitement standard et doit être discutée au cas par cas.

Bien qu'il s'agisse d'un stade dit « limité », la chirurgie dans le CBPC-SL reste exceptionnelle¹⁶ du fait de la croissance tumorale rapide matérialisée par un temps de doublement en taille de moins de 2-3 mois¹⁷.

Plus de 70% des patients rechutent dans les 2 ans après la chimioradiothérapie, avec une médiane de SSP estimée à 11,6 mois¹⁸.

A ce jour, aucun traitement de consolidation n'est indiqué dans la prise en charge du CBPC-SL ; les recommandations suscitées préconisent la surveillance des patients.

¹³ Ganti et al., « Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ».

¹⁴ A.-M. C. Dingemans et al., « Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up », *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 32, n° 7 (juillet 2021): 839-53, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>.

¹⁵ « 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 ».

¹⁶ « 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 ».

¹⁷ Harris et al., « Small Cell Lung Cancer Doubling Time and its Effect on Clinical Presentation ».

¹⁸ Blackhall et al., « Treatment patterns and outcomes among patients with small-cell lung cancer (SCLC) in Europe ».

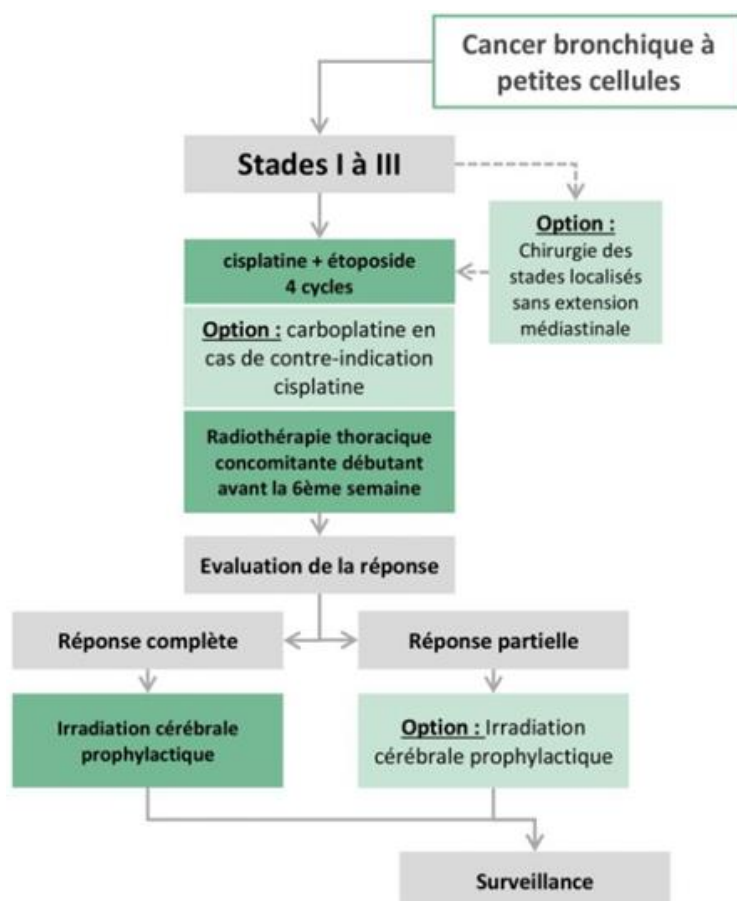


Figure 1 : Arbre d'aide à la décision pour le traitement des CBPC, dont les stades limités (I à III, 8ème classification TNM), d'après le référentiel AURA (2024)

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de IMFINZI (durvalumab) sont les médicaments utilisés dans la prise en charge du CBPC de stade limité dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine. Outre l'irradiation cérébrale prophylactique qui peut être envisagée, il n'existe pas de médicament recommandé à ce stade de la maladie.

Il n'existe donc pas à ce jour de comparateur cliniquement pertinent de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication revendiquée en accès précoce.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert. En effet, il persiste un besoin médical insuffisamment couvert dans le traitement CBPC dont la maladie n'a pas progressé après cCRT. chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation du durvalumab dans l'indication revendiquée repose sur les résultats d'une étude (ADRIATIC) réalisée chez des patients adultes atteints d'un CBPC de stade limité et dont la maladie n'a pas progressé après un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine concomitante à une radiothérapie (cCRT).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

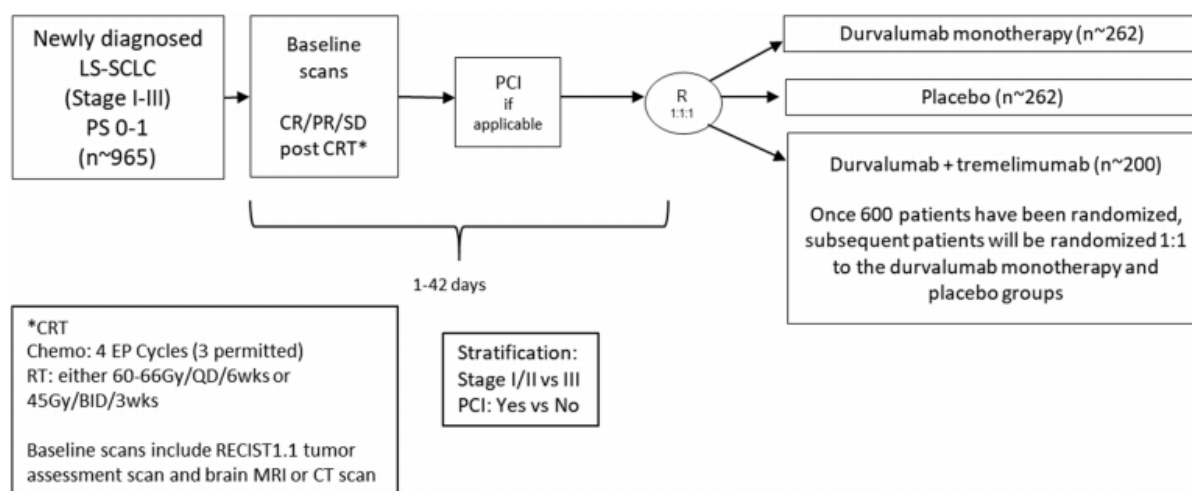
Objectif et schéma de l'étude

L'étude ADRIATIC est comparative, randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique. Elle a été réalisée chez 730 patients adultes atteints d'un CBPC de stade limité et dont la maladie n'a pas progressé après un traitement cCRT.

L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de durvalumab en monothérapie (D) et de durvalumab en association au trémélimumab (D+T) par rapport à un placebo sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP).

L'étude a débuté le 27 septembre 2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire, prévue au protocole, dont les résultats sont présentés dans cet avis a eu lieu le 15 janvier 2024. L'analyse finale sera disponible en 2027.

Le schéma de l'étude en 3 groupes parallèles est présenté ci-après (Figure 2) :



BID Twice daily; CR Complete response; CRT Concurrent Chemoradiation therapy; EP Etoposide and cisplatin chemotherapy; LS-SCLC Limited stage small-cell lung cancer; PCI Prophylactic cranial irradiation; PD Progressive disease; PR Partial response; PS Performance status; QD Once daily; R Randomization; RT Radiotherapy; SD Stable disease.

Figure 2 : Schéma de l'étude ADRIATIC

Traitements reçus

Un total de 730 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1:1) en trois bras :

- **Groupe durvalumab (n = 264) :** 1500 mg en perfusion IV toutes les 4 semaines (Q4W) + placebo en solution saline en IV pour un maximum de 4 doses/cycles, suivi de

durvalumab en monothérapie 1500 mg Q4W. La première dose de durvalumab en monothérapie a eu lieu 4 semaines après la dose finale de durvalumab en association avec une solution saline placebo.

- **Groupe durvalumab + trémélimumab (n = 200)** : 1500 mg IV toutes les 4 semaines en association avec le trémélimumab (75 mg IV) toutes les 4 semaines jusqu'à 4 doses/cycles suivi du durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines.
- **Groupe placebo (n = 266)** : Solution saline placebo (IV) toutes les 4 semaines en association avec une deuxième solution saline placebo (IV) toutes les 4 semaines jusqu'à 4 doses/cycles, suivie d'une solution saline placebo unique toutes les 4 semaines. La première dose de solution saline placebo en monothérapie a eu lieu 4 semaines après la dose finale des 2 solutions salines placebo en association.

Tous les patients randomisés devaient avoir reçu un traitement par chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine (cCRT), c'est-à-dire :

- Avoir reçu 4 cycles de cCRT à base de sels de platine, qui devaient être terminés entre 1 à 42 jours précédant la randomisation et la première dose de médicament à l'étude. Le patient pouvait avoir reçu uniquement 3 cycles de cCRT à base de sels de platine si le patient avait atteint un contrôle de la maladie et que, selon l'avis de l'investigateur, aucun bénéfice supplémentaire ne serait attendu avec un cycle de chimiothérapie supplémentaire.
- La chimiothérapie devait contenir un sel de platine et de l'étoposide IV, administrés selon les standards de soins locaux.
- La radiothérapie devait avoir été instaurée au plus tard à la fin du deuxième cycle de chimiothérapie et consister en :
 - 60 à 66 Gy sur 6 semaines (schéma conventionnel une fois par jour)
 - ou 45 Gy sur 3 semaines (schéma hyperfractionné deux fois par jour).

L'irradiation cérébrale prophylactique (PCI) était autorisée à la discrétion de l'investigateur mais uniquement après la fin de la cCRT et complétée dans un délai de 1 à 42 jours avant la première dose du médicament de l'étude.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient :

- **la survie sans progression (SSP)** évaluée par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST v1.1. Elle est définie par le délai entre la date de randomisation et la date de la progression de la maladie ou du décès (par toute cause en l'absence de progression), ou la date de retrait du patient, ou la date d'administration d'un autre traitement anticancéreux avant la progression. Ce critère est évalué dans la population ITT.
- **la survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et le décès quel qu'en soit la cause. En l'absence de donnée sur le décès au moment de l'analyse, le patient était censuré à la dernière date enregistrée à laquelle il était en vie. Ce critère est évalué dans la population ITT.

Ces deux critères ont été analysés par un test du log-rank stratifié, en ajustant sur les critères de stratification de la randomisation (stade I/II versus stade III selon la classification TNM et le recours ou non à irradiation cérébrale prophylactique).

Contrôle du risque alpha et stratégie d'analyse

Une procédure hiérarchique de tests multiples a été utilisée pour les deux critères de jugement principaux (SG et SSP) afin de contrôler le taux d'erreur bilatéral de type I à 5 %. La Figure 3 détaille la répartition du risque alpha par critère.

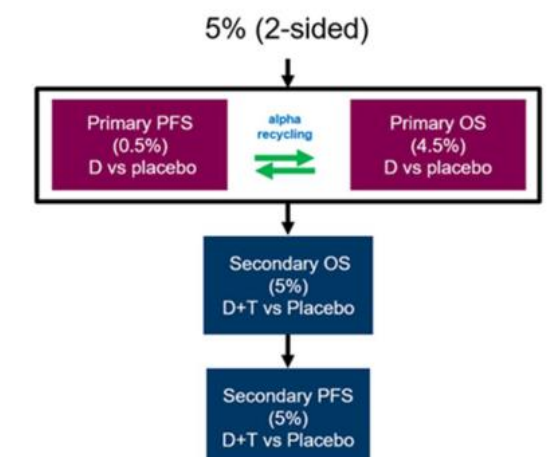


Figure 3 : Etude ADRIATIC - contrôle et recyclage du risque alpha

Principal amendement au protocole

Le protocole a fait l'objet de 4 amendements (28 janvier 2019, 13 janvier 2020, 13 novembre 2020 puis 10 janvier 2023).

L'amendement 3 du 13 novembre 2020 a conduit à changer le critère principal de l'étude. En effet, dans le protocole initial, le critère de jugement principal était uniquement la survie sans progression entre le groupe durvalumab et le groupe placebo, ainsi qu'entre le groupe durvalumab plus trémélimumab et le groupe placebo. Cet amendement a fait suite à la publication de données d'une analyse intermédiaire planifiée de l'étude CASPIAN dans le CBPC-SE, montrant un bénéfice en termes de survie globale du durvalumab par rapport au groupe contrôle¹⁹. Ces données ont également conduit à modifier les hypothèses relatives aux effets du traitement, et donc la taille totale de l'échantillon, une augmentation du nombre d'inclusion dans le bras durvalumab et placebo a été planifiée. La comparaison de l'association durvalumab et trémélimumab vs placebo est devenue un critère de jugement secondaire.

On note également que des modifications que les méthodes de contrôle du risque alpha ont été modifiées ce qui rend peu robuste la conclusion sur la signification statistique de la PFS.

¹⁹ Jonathan W. Goldman et al., « Durvalumab, with or without Tremelimumab, plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide Alone in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): Updated Results from a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial », *The Lancet. Oncology* 22, n° 1 (janvier 2021 : 51-65, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8).

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sans gestion de contrôle du risque alpha, ont été les suivants :

- **Le taux de réponse objective (ORR)**, évalué par le BICR, selon les critères RECIST v1.1. et défini par le nombre (pourcentage) de patients ayant au moins une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) ;
- **La durée de la réponse (DOR)**, évaluée par le BICR et définie comme le délai entre la date de la première réponse documentée et la première date de progression documentée ou de décès en l'absence de progression de la maladie ;
- **La survie sans progression à 18 mois et 24 mois (SSP18 et SSP24) ;**
- **Délai d'appariation des métastases à distance ou décès (TTDM)**, évalué par le BICR, selon les critères RECIST défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la première date de métastase à distance ou de décès en l'absence de métastases à distance ;
- **Proportion de patients vivants à 24 mois et 36 mois après randomisation (OS24 et OS36) ;**
- **Temps écoulé entre la randomisation et la deuxième progression ou le décès (SSP2)** d'après l'investigateur, définie comme le délai écoulé entre la date de randomisation et la première des dates suivantes : l'événement de progression suivant le premier traitement anticancéreux subséquent (à l'exclusion de la radiothérapie) ou le décès ;
- **PRO** : évalué par EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, PGIS.

Population de l'étude

A l'inclusion, les caractéristiques cliniques des patients étaient comparables entre les groupes.

Tous les patients étaient atteints d'un CBPC-SL, et la majorité (87,4%) avait un stade III selon la 8^e classification TNM avec un score ECOG de 0 (48,7%) ou de 1 (51,3%).

On note qu'il y avait plus de patients (différence > 5%) atteints d'une maladie localement avancée impliquant les ganglions lymphatiques au début de l'étude (c'est-à-dire après une cCRT) dans le groupe durvalumab que dans le groupe placebo (63,3% contre 55,6%), bien que la fréquence globale de la maladie localement avancée ait été similaire dans les deux groupes de traitement (environ 87%).

Le statut-PD-L1 (basé sur les tests rétrospectifs centraux) était <1% pour 28,5% des patients et ≥ 1 % pour 34,3%.

Le traitement a été interrompu chez 175 (66,5%) patients dans le groupe durvalumab et 195 (73,6%) patients du groupe placebo. Les raisons les plus fréquemment rapportées étaient la dégradation de l'état général (46,0% dans le groupe durvalumab et 58,1% dans le groupe placebo), la survenue d'événements indésirables (16,3% dans le groupe durvalumab et 10,9% dans le groupe placebo).

Au gel de base, 140 (53,0%) patients dans le groupe durvalumab et 111 (41,7%) patients dans le groupe placebo étaient toujours dans l'étude et dans le suivi de la survie.

En ce qui concerne la chimioradiothérapie, préalable à la randomisation :

- La plupart des patients (88,3%) avaient reçu 4 cycles de chimiothérapie à base de platine ;
- 66,6 % des patients ont reçu un régime de radiothérapie concomitant une fois par jour avec une dose totale de 60 à 66 Gy et 27,0% ont reçu un régime 2 fois/jour avec une dose de 45 Gy.

Environ la moitié des patients (53,8%) ont reçu une irradiation cérébrale prophylactique.

Aucune différence n’a été observée entre les deux groupes de traitement dans les choix de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de l’irradiation cérébrale prophylactique.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats présentés sont issus de l’analyse intermédiaire planifiée (gel de base du 15 janvier 2024) des critères de jugement principaux.

Survie globale

Lors de la première analyse intermédiaire de la SG, avec un suivi médian de 30,8 mois dans le groupe durvalumab et de 28,6 mois dans le groupe placebo, un total de 261 décès a été rapporté avec 115 décès survenus dans le groupe durvalumab et 146 décès survenus dans le groupe placebo.

La médiane de SG a été de 55,9 mois (IC_{95%} = [37,3–NR]) dans le groupe durvalumab versus 33,4 mois (IC_{95%} = [25,5–39,9]) dans le groupe placebo, soit un **HR = 0,73 ; IC 98,32% (0,54 ; 0,98) ; p = 0,01042** inférieur au niveau de risque pré spécifié de 0,01679.

Tableau 1 : Etude ADRIATIC, résultats sur la survie globale (co-critère de jugement principal) au 15 janvier 2024 (analyse intermédiaire), population ITT (comparaison durvalumab versus placebo)

Population ITT	Groupe durvalumab (N = 264)	Groupe placebo (N = 266)
Durée médiane de suivi, mois	30,75	28,63
Nombre de décès, n (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Patients censurés, n (%)	149 (56,4)	120 (45,1)
Toujours en cours de suivi sur la survie globale	140 (53,0)	111 (41,7)
Etude terminée avant le décès (retrait de consentement)	9 (3,4)	9 (3,4)
Médiane de Survie (IC 95%)	55,9 mois (37,3 ; NR)	33,4 mois (25,5 ; 39,9)
HR de durvalumab versus placebo (IC 98,321%)	0,73 (0,538 ; 0,979)	
p (bilatéral)	0,01042 (S car < au seuil pré spécifié de 0,01679)	
Taux de survie sans événement (Kaplan Meier), % (IC 95%)		
à 24 mois	68,0 (61,9 ; 73,3)	58,5 (52,3 ; 64,3)
à 36 mois	56,5 (50,0 ; 62,5)	47,6 (41,3 ; 53,7)

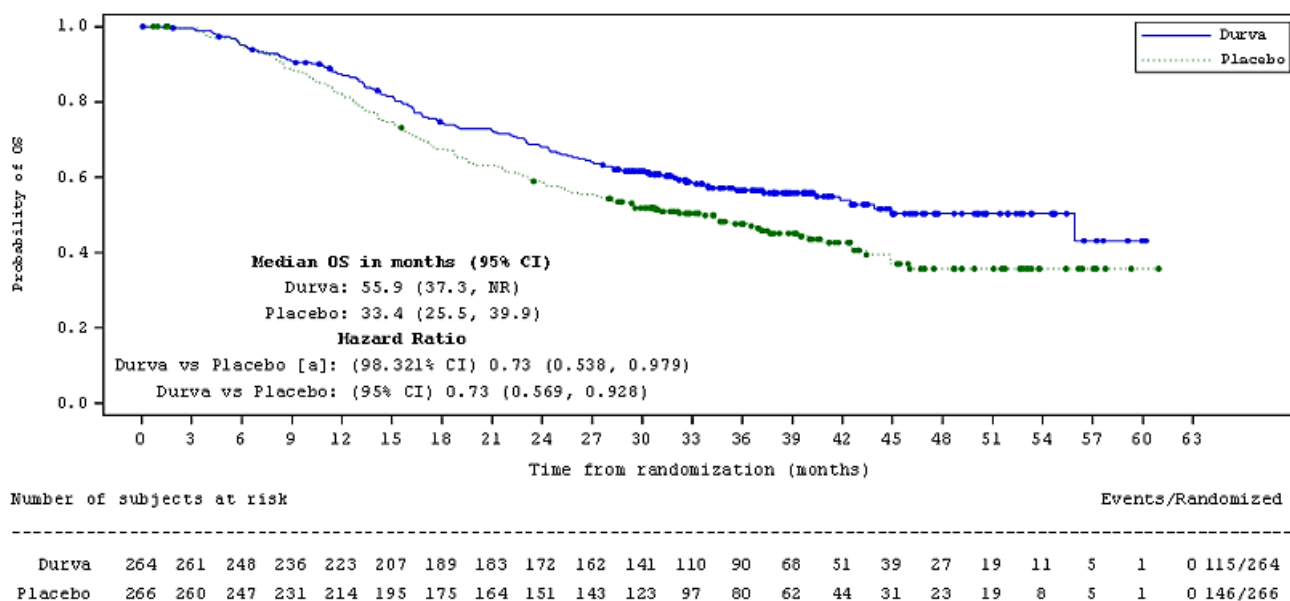


Figure 4 : Etude ADRIATIC - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (co-critère de jugement principal) - population ITT à la date du 15 janvier 2024 (comparaison durvalumab versus placebo)

On note que la durée médiane de suivi n'a été que de l'ordre de 30 mois.

Survie sans progression

Lors de cette analyse intermédiaire de la SSP, avec un suivi médian de 9,1 mois dans le groupe durvalumab et de 7,4 mois dans le groupe placebo, un total de 308 événements a été rapporté (soit une maturité des résultats de 58,1%), avec 139 événements survenus dans le groupe durvalumab et 169 dans le groupe placebo.

La médiane de SSP a été de 16,6 mois (IC_{95%} = [10,2 ; 28,2]) dans le groupe durvalumab versus 9,2 mois (IC 95% [7,4 ; 12,9]) dans le groupe placebo, soit un **HR = 0,76 (IC97,195% [0,59 ; 0,98] ; p = 0,01608** inférieur au niveau de risque pré spécifié de 0,02805.

Tableau 2 : Etude ADRIATIC - Résultats sur la survie sans progression évaluée par BICR (co-critère de jugement principal) au 15 janvier 2024 (analyse intermédiaire), population ITT (comparaison durvalumab versus placebo)

Population ITT	Groupe durvalumab (N = 264)	Placebo (N = 266)
Durée médiane de suivi, mois	9,07	7,39
Nombre d'événements, n (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Caractéristiques des événements survenus, n (%)		
Récidive de la maladie RECIST v1.1	126 (47,7)	158 (59,4)
Lésions cibles*	31 (11,7)	31 (11,7)
Lésions non ciblées*	5 (1,9)	13 (4,9)
Nouvelles lésions*	94 (35,6)	128 (48,1)
Décès en l'absence de progression	13 (4,9)	11 (4,1)
Patients censurés, n (%)	125 (47,3)	97 (36,5)

Population ITT	Groupe durvalumab (N = 264)	Placebo (N = 266)
Progression RECIST censurée	0	0
Mort censurée**	18 (6,8)	18 (6,8)
Sans progression au moment de l'analyse ***	101 (38,3)	74 (27,8)
Perdu pour le suivi ****	0	0
Consentement retiré****	6 (2,3)	5 (1,9)
Étude interrompue	0	0
Médiane de SSP, mois (IC 95%)	16,6 mois (10,2 ; 28,2)	9,2 mois (7,4 ; 12,9)
HR de durvalumab versus placebo (IC 97,195%)	0,76 (0,589 ; 0,976)	
p (bilatéral)	0,01608 (S car < au seuil pré spécifié de 0,02805)	
Taux de survie sans événement (Kaplan Meier), % (IC 95%)		
à 18 mois	48,8 (42,2 ; 55,0)	36,1 (29,9 ; 42,2)
à 24 mois	46,2 (39,6 ; 52,5)	34,2 (28,2 ; 40,3)

* Les lésions cibles, les lésions non ciblées et les nouvelles lésions ne sont pas nécessairement des catégories mutuellement exclusives

** Le décès est survenu après 2 visites manquées ou plus en l'absence de progression de RECIST

*** Comprend les patients dont on sait qu'ils sont vivants ou qui n'ont pas d'évaluation RECIST de base évaluable

**** Les patients censurés à la dernière évaluation RECIST évaluable

Il est noté le pourcentage important de censures ; il concerne près de la moitié des patients dans le groupe durvalumab.

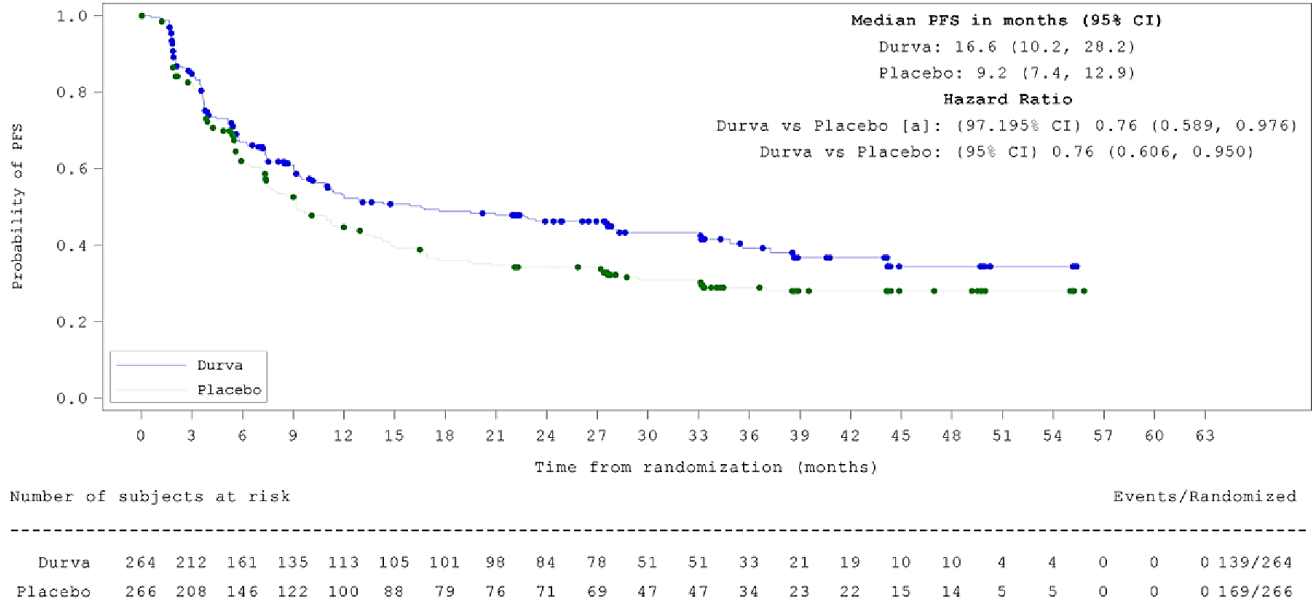


Figure 5 : Etude ADRIATIC - Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par BICR (co-critère de jugement principal) - population ITT à la date du 15 janvier 2024 (comparaison durvalumab versus placebo)

Critères de jugement secondaires

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

Qualité de vie

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

3.3 Profil de tolérance

Etude ADRIATIC

La population de tolérance est constituée de 527 patients : 262 dans le groupe durvalumab et 265 dans le groupe placebo.

La majorité des patients a rapporté un événement indésirable (94,3% dans le groupe durvalumab et 88,3% dans le groupe placebo). La plupart (> 70%) des événements indésirables (EI) étaient non graves et de faible intensité (grade maximum 1 ou 2).

La proportion de patients ayant présent un EI de grade 3 ou 4 maximum était de 24,4% dans le groupe durvalumab et de 24,2% dans le groupe placebo. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents (> 2%) étaient les pneumonies dans les 2 groupes : 2,7% dans le groupe durvalumab et 3,4% dans le groupe placebo.

Tableau 3 : Etude ADRIATIC - EI par catégorie (population de tolérance), gel de base du 15 janvier 2024

Catégorie d’EI (CTCAE)	Nombre de patients, n (%)	
	Groupe durvalumab (N =262)	Placebo (N = 265)
Tout EI	247 (94,3)	234 (88,3)
Tout EI possiblement lié au traitement	176 (67,2)	129 (48,7)
Tout EI de grade 3 ou 4, possiblement lié au traitement	25 (9,5)	16 (6,0)
Tout EI associé au décès	7 (2,7)	5 (1,9)
Tout EI associé au décès, possiblement lié au traitement	2 (0,8)	0
Tout EI entraînant l'arrêt du traitement	43 (16,4)	28 (10,6)
Tout EI entraînant l'arrêt du traitement, possiblement lié au traitement	30 (11,5)	15 (5,7)

Les EI le plus fréquemment rapportés dans le groupe durvalumab ont été dans les SOC des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (46,6% des patients), des troubles gastro-intestinaux (42,4%), des infections et infestations (37,8%), et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (34,0%).

Les événements indésirables à médiation immunitaire les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement étaient : hypothyroïdie (13,7 % dans le groupe durvalumab contre 3,4 % dans le groupe placebo), tous de grade 1 ou 2 maximum, et les événements de type pneumopathies (11,8 % contre 3,0 %), la majorité étant de grade 1 ou 2 maximum.

3.4 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Il n'y a pas d'étude programmée évaluant IMFINZI (durvalumab) dans le CBPC.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études évaluant IMFINZI (durvalumab) dans le cancer bronchique non à petites cellules sont en cours.

Tableau 4. Etudes d'IMFINZI (durvalumab) dans d'autres indications du cancer du poumon

Titre étude clinique	Schéma de l'étude	Groupe contrôle	Fin d'étude
PACIFIC 4	Etude de phase III, double-aveugle, contrôlé par placebo, randomisé, multicentrique, internationale du durvalumab en association avec la radiothérapie stéréotaxique corporelle chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade I/II non résécable sans envahissement ganglionnaire	Radiothérapie stéréotaxique corporelle + placebo	Avril 2028
PACIFIC 8	Etude de phase III, double-aveugle, contrôlé par placebo, randomisé, multicentrique, internationale du durvalumab en association avec domvanalimab chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et non résécable qui n'a pas progressé après un traitement par chimioradiothérapie concomitante exclusive à base de sels de platine	Durvalumab + placebo	Aout 2030
PACIFIC 9	Etude de phase III, double-aveugle, contrôlé par placebo, randomisé, multicentrique, internationale du durvalumab en association avec oleclumab et durvalumab en association avec monalizumab chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et non résécable qui n'a pas progressé après un traitement par chimioradiothérapie concomitante exclusive à base de sels de platine	Durvalumab + placebo	Mai 2030
DURVALUNG	Etude académique, ouverte, multicentrique, randomisée de phase II pour évaluer l'efficacité du durvalumab en traitement de consolidation chez les patients fragiles atteints d'un cancer bronchique à petites cellules n'ayant progressé après une chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle à base de sels de platine	Placebo (surveillance)	Mars 2029

4. Discussion

Dans le cadre de sa demande d'accès précoce pour la spécialité IMFINZI (durvalumab) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBPC-SL dont la maladie

n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude ADRIATRIC.

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée en 3 groupes parallèles (, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 730 patients adultes atteints d'un CBPC de stade limité et dont la maladie n'a pas progressé après un traitement cCRT.

L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de durvalumab en monothérapie (D) et de durvalumab en association au trémélimumab (D+T) par rapport à un placebo sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP).

Au total, les résultats de l'étude ADRIATRIC ont montré :

- une efficacité du durvalumab par rapport au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux avec :
 - une réduction du risque de décès de 27 % (soit un HR = 0,73 ; IC 98,32% (0,54 ; 0,98) ; $p = 0,01042 < 0,01679$) ;
 - une réduction du risque de récurrence de la maladie de 24 % (HR = 0,76 (IC97,195% [0,59 ; 0,98] ; $p = 0,01608 < 0,02805$) ;
- un profil de tolérance acceptable, la plupart des événements indésirables étaient non graves et de faible intensité (grade 1 ou 2).

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

- un amendement en cours d'essai ayant conduit à modifier les hypothèses relatives aux effets du traitement, et donc la taille totale de l'échantillon (une augmentation du nombre d'inclusion dans le bras durvalumab et placebo a été planifiée). La comparaison de l'association durvalumab et trémélimumab par rapport au placebo est devenue un critère de jugement secondaire ;
- le pourcentage élevé de censures dans le groupe durvalumab ;
- une imprécision sur les médianes de survie estimées du fait d'un suivi médian limité à 37 mois ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme dans cette indication.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- le cancer bronchique est classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme ;
- le cancer bronchique à petite cellules (CBPC) représente environ 14 à 15 % des cancers bronchiques primitifs et environ 30% des patients sont diagnostiqués à un stade limité (SL) ;
- le CBPC est caractérisé par une croissance tumorale rapide, une sensibilité initiale à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais il est observé un développement rapide de résistance aux traitements principalement au stade métastatique ;
- les patients diagnostiqués avec un CBPC à un stade limité ont une espérance de vie d'environ 20 % à 5 ans ;
- comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- le traitement recommandé du CBPC-SL consiste en une association concomitante d'une chimiothérapie systémique à base de sels de platine et d'une radiothérapie thoracique. Le traitement par IMFINZI (durvalumab) est une immunothérapie qui s'adresse aux patients dont la maladie n'a pas progressé après cette chimioradiothérapie.
- aucun autre médicament n'est à ce jour indiqué dans le traitement du CBPC-SL à ce stade de la maladie.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

IMFINZI (durvalumab) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du CBPC à un stade limité avec une évaluation de l'efficacité sur les deux co-critères de jugement principaux : une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 27 % sur la survie globale et de 24 % sur la survie sans progression ;
- le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBPC à un stade limité ;

- le plan de développement est adapté car il fournit des résultats cliniques suggérant l'efficacité du durvalumab concernant la survie globale lors d'une analyse intermédiaire, et les résultats de l'analyse finale sont attendus pour 2027 ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité (CBPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- ➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.**