

Décision n° 2025.0133/DC/SEM du 28 mai 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité IMFINZI (durvalumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 28 mai 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 janvier 2025 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 7 février 2025 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 7 février 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 février 2025 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 26 mars et 18 avril 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 8 et 25 avril 2025 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 10 février 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 13 mai 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 14 mai 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **IMFINZI (durvalumab)**, dans l'indication « en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) ».

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 association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) » étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la TVIM est une maladie engageant le pronostic vital dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients. Bien que 14 062 nouveaux cas de cancer de la vessie aient été rapportés en France en 2023, seuls 20 à 25% sont diagnostiqués au stade infiltrant le muscle.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée, du fait de l'utilisation en pratique française du protocole suivant :
Lors de la phase néoadjuvante un protocole de chimiothérapie à base de méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine (ddMVAC) dont le niveau de performance est plus élevé que celui choisi comme groupe de comparaison (gemcitabine/cisplatine) dans l'étude NIAGARA qui a fondé la demande actuelle. Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'ajout de **IMFINZI (durvalumab)** au protocole de chimiothérapie ddMVAC.
Lors de la phase adjuvante post-cystectomie, il existe une alternative médicamenteuse disponible représentée par le nivolumab (OPDIVO) pour les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, qui a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée (étude checkmate 274) et dont l'AMM date de 2022 (Avis de la CT du 12 octobre 2022 concernant le médicament OPDIVO).
- La mise en œuvre du traitement peut être différée car il existe un traitement approprié.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car on ne dispose pas de données permettant d'étayer son efficacité et sa tolérance par rapport au protocole dd-MVAC utilisé à la phase néoadjuvante et le nivolumab en phase adjuvante pour les patients éligibles. Ces traitements ont fait la preuve de leur efficacité notamment en matière de survie sans événements par rapport aux standards de traitement recommandés à l'époque. Il est également à noter que l'ajout de **IMFINZI (durvalumab)** à la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine n'a pas démontré de supériorité en matière de réponse pathologique complète, ce qui interroge sur son apport à la phase néoadjuvante. **IMFINZI (durvalumab)** dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique à la date de réalisation de l'étude mais qui n'est plus le standard actuel. Ce traitement n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

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 28 mai 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r 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 14 mai 2025

→ Cancer de la vessie

→ Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « **IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM).** »

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

IMFINZI (durvalumab) est destiné à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) est une maladie engageant le pronostic vital dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

Bien que 14 062 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été rapportés en France en 2023, seuls 20 à 25% sont diagnostiqués au stade infiltrant le muscle⁶.

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée, du fait de l'utilisation en pratique française du protocole suivant :

- Lors de la phase néoadjuvante un protocole de chimiothérapie à base de méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine (ddMVAC) dont le niveau de performance est plus élevé¹ que celui choisi comme groupe de comparaison (gemcitabine/cisplatine) dans l'étude NIAGARA qui a fondé la demande actuelle et qu'aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'ajout de IMFINZI (durvalumab) au protocole de chimiothérapie ddMVAC. A noter toutefois, que l'ajout de IMFINZI à la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine n'a pas démontré de supériorité en matière de

¹ Roumiguié, Mathieu, Gautier Marcq, Yann Neuzillet, Anne Sophie Bajeot, Yves Allory, Paul Sargos, Priscilla Leon, et al. « French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) ». The French Journal of Urology 34, no 12 (novembre 2024): 102741.

réponse pathologique complète, ce qui interroge sur son apport à la phase néoadjuvante.

- Lors de la phase adjuvante post-cystectomie, il existe une alternative médicamenteuse disponible représentée par le nivolumab (OPDIVO) pour les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, qui a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée (étude checkmate 274) et dont l'AMM date de 2022 (Avis CT sur OPDIVO du 12 octobre 2022).

La mise en œuvre du traitement peut être différée car il existe un traitement approprié.

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

- On ne dispose pas de données permettant d'étayer son efficacité et sa tolérance par rapport au protocole dd-MVAC utilisé à la phase néoadjuvante et le nivolumab en phase adjuvante pour les patients éligibles. Ces traitements ont fait la preuve de leur efficacité notamment en termes de survie sans événements par rapport aux standards de traitement recommandés à l'époque.
- IMFINZI (durvalumab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique à la date de réalisation de l'étude mais qui n'est plus le standard actuel ;
- Ce traitement n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.2.1	Stratégie thérapeutique	6
2.2.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation	6
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude NIAGARA	9
3.3	Profil de tolérance	15
3.3.1	Données issues des études cliniques	15
3.3.2	Données issues du PSUR	16
3.4	Modification du parcours de soins	17
3.5	Programme d'études	17
4.	Discussion	18
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	19
5.2	Absence de traitement approprié	19
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
5.5	Recommandations	20
6.	Annexes	20

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : : IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM). L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (13/05/2025) : « IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	durvalumab (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)
Laboratoire	AstraZeneca (Exploitant)
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 en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Phase néoadjuvante : IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse. 1 500 mg en association à une chimiothérapie 1 fois toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles avant la chirurgie. Phase adjuvante : 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à rechute, toxicité inacceptable ou avec un maximum de 8 cycles après chirurgie. Pour plus de précision, se référer aux RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain.
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.

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 – [Date]

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : L'indication sollicitée pour un accès précoce pré-AMM ne dispose pas d'autorisations approuvées par la Commission européenne (EMA) ou la FDA (Food and Drug Administration).
Autres indications de l'AMM	Pour rappel : – IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans le traitement des cancers du poumon, des voies biliaires, du carcinome hépatocellulaire ainsi que du cancer de l'endomètre. (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 mai 2025. • Date d'adoption : Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), Cancer Ves-sie France les Zuros – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le carcinome urothélial touche majoritairement (90-95% des cas) la vessie (Tumeur de la Vessie - TV), mais peut également se développer au niveau des voies excrétrices supérieures dans 5-10% des cas (uretère ou pelvis rénal) (Tumeur des Voies Excrétrices Supérieures - TVES)².

La tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) est une forme rare de tumeur de la vessie, qui est associée à une atteinte de la couche musculaire.

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

Bien que la majorité des patients soient diagnostiqués à un stade de maladie non invasive, 15 à 25 % des carcinomes urothéliaux présentent ou évoluent vers une maladie invasive c'est-à-dire une atteinte musculaire ou métastatique. Une fois qu'il a envahi le muscle, le carcinome urothélial est une maladie agressive qui nécessite un traitement pluridisciplinaire comprenant une chirurgie radicale (cystectomie) ou une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie. La survie globale dépend entre autres du stade pathologique ; pour les patients atteints de pT0, la survie médiane est de 11,3 ans, pour les pT2, elle est de 6,25 ans, tandis que pour les pT3/T4, la survie médiane est de 2 ans (Supit et al, 2014 ; Mitra et al, 2011 ; Barton Grossman et al, 2003).

La prise en charge et le pronostic des patients diffèrent selon que le carcinome urothélial a envahi ou non le tissu musculaire, ou s'est répandu à distance avec l'apparition de métastases. Malgré la chirurgie, les récurrences sont fréquentes et plus de 50% des patients évolueront vers un stade métastatique

² Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, et al. French ccAFU guidelines – update 2020-2022: bladder cancer. Progrès en urologie (2020) 30, S78-S135

dans les deux ans suivant la cystectomie radicale³. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique⁴.

Le carcinome urothélial présente un caractère invalidant (dysfonctions sexuelles et urinaires). En effet, pour les patients atteints de tumeur de la vessie infiltrant le muscle, l'acte chirurgical d'ablation totale de la vessie altère la fonction urinaire des patients (une rééducation spécifique est nécessaire afin de permettre au patient de vidanger ses urines d'une manière non naturelle) et il est recommandé qu'elle s'accompagne de l'ablation de la prostate et des vésicules séminales chez l'homme, ainsi que de l'utérus et de la partie antérieure du vagin chez la femme.

Épidémiologie

Avec 14 062 nouveaux cas estimés en 2023, dont 81% chez l'homme, le cancer de la vessie occupe, en France, le 5^{ème} rang des cancers en incidence ; seuls 20 à 25% sont diagnostiqués au stade infiltrant le muscle⁶. Le cancer de la vessie occupe le 7^{ème} rang des décès tous cancers confondus⁵ (avec 5 335 décès en 2018)⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations nationales de l'AFU⁷, actualisées pour 2024 – 2026, et de l'association européenne d'urologie⁸, la stratégie thérapeutique pour une tumeur de la vessie infiltrant le muscle repose sur la chirurgie par cystectomie précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante avec deux protocoles principaux à base de cisplatine (le protocole MVAC intensifié dit DD-MVAC (à base de méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) ou bien l'association Gemzar cisplatine. Le protocole DD-MVAC avait démontré dans une étude comparative versus l'association Gemzar cisplatine un avantage en survie sans événement.

Chez des patients à haut risque de récurrence après exérèse complète dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, le nivolumab peut être proposé comme un traitement adjuvant⁹. Chez les patients non prétraités par cisplatine en néoadjuvant et éligibles, le cisplatine peut également être utilisé en adjuvant.

2.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des CCP se fait dans le périmètre défini par l'ANSM.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans un périmètre restreint de l'évaluation :

³ Benjamin A Gartrell MD & Guru Sonpavde (2013) Emerging drugs for urothelial carcinoma, Expert Opinion on Emerging Drugs, 18:4, 477-494, DOI: 10.1517/14728214.2013.853741

⁴ Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M., Fazzari M., McCaffrey J.A., Scher H.I., et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999 ; 17 (10) : 3173-31

⁵ Lapôte-Ledoux, B., et al., Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2023, 2023: p. (12-13)

⁶ Rouprêt, M., et al., [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. Prog Urol, 2020. 30(12s): p. S78-s135.

⁷ Roumiguié, Mathieu, Gautier Marcq, Yann Neuzillet, Anne Sophie Bajot, Yves Allory, Paul Sargos, Priscilla Leon, et al. « French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) ». The French Journal of Urology 34, no 12 (novembre 2024): 102741.

⁸ Witjes, Bruins, Carrión, et al., « European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer ».

⁹ HAS, Avis de la Commission de la Transparence relatif à OPDIVO datant du 12 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19829_OPDIVO_urothelial_adjuvant_PIC_EI_AvisDef_CT19829.pdf

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans un périmètre restreint de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Traitement néo-adjuvant				
GEMZAR (gemcitabine) LILLY Et génériques	La gemcitabine est indiquée dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique, en association avec le cisplatine	NA	IMPORTANT	NA
Génériques du cisplatine	Traitement du cancer de la vessie	NA	IMPORTANT	ASMR V
ADRIPLASTINE (doxorubicine) PFIZER Et génériques	Traitement du cancer de la vessie	23/05/2012 (inscription)	IMPORTANT	ASMR V
VELBE (vinblastine) EG LABO Et génériques	Traitement du cancer de la vessie	01/02/2006 (réévaluation SMR)	IMPORTANT	NA
Génériques du methotrexate	Carcinomes vésicaux	19/12/2001	IMPORTANT	ASMR V
Traitement adjuvant				
OPDIVO (nivolumab) BRISTOL-MYERS SQUIBB	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.	12 octobre 2022	IMPORTANT « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$: – ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; – ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de prise en charge en adjuvant

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
			Le SMR est INSUFFISANT dans le reste du champ de l'AMM	

Le protocole de chimiothérapie ddMVAC (dose-dense méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, and cisplatine) est recommandée et pris en charge dans le traitement néoadjuvant du cancer de la vessie infiltrant le muscle.

A noter que OPDIVO (nivolumab) qui a obtenu une extension de son AMM le 01/04/2022 dans un périmètre restreint de l'indication (en tant que traitement adjuvant) bien que comparateur cliniquement pertinent, n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de IMFINZI (durvalumab) (date de début d'inclusion dans l'étude NIAGARA : 16/11/2018) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin de disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients avec une toxicité acceptable.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de IMFINZI (durvalumab) repose sur l'étude clinique NIAGARA (NCT03732677) de phase III randomisée ayant comparé le durvalumab en association à gemcitabine-cisplatine en traitement néoadjuvant avant la cystectomie radicale suivi d'un traitement adjuvant par durvalumab seul par rapport à gemcitabine-cisplatine en néoadjuvant avant la cystectomie radicale sans traitement adjuvant. L'étude a été menée en ouvert et l'objectif principal était d'évaluer la survie sans événement ainsi que la réponse complète pathologique et la survie globale chez des patients atteints d'une tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM), résécable, candidats à une cystectomie radicale et éligibles au cisplatine.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude NIAGARA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du durvalumab en association à gemcitabine-cisplatine en traitement néoadjuvant avant la cystectomie radicale suivi d'un traitement adjuvant par durvalumab seul par rapport à gemcitabine-cisplatine en néoadjuvant avant la cystectomie radicale sans traitement adjuvant en termes de survie sans événement ainsi que la réponse complète pathologique et la survie globale chez des patients atteints d'une tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM), résécable, candidats à une cystectomie radicale et éligibles au cisplatine.

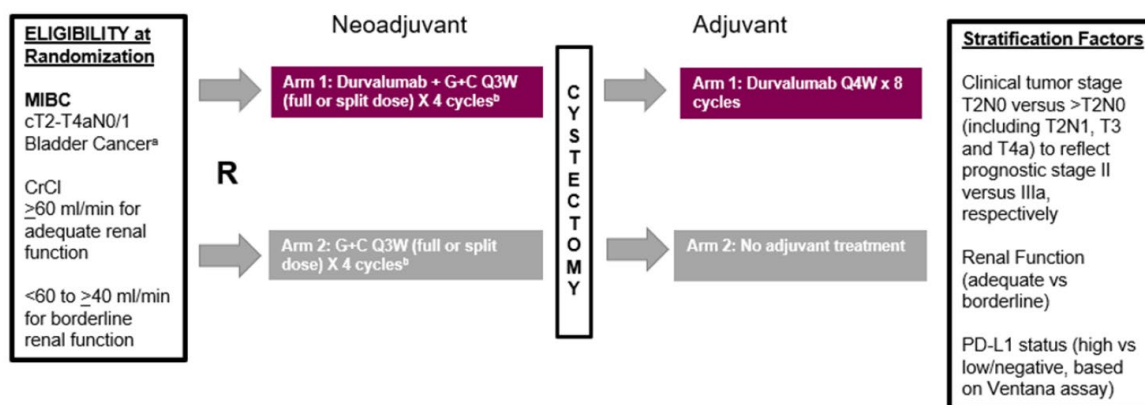


Figure 1 : Schéma de l'étude NIAGARA

L'étude a inclus des patients adultes (≥ 18 ans) avec une preuve documentée d'un carcinome à cellules transitionnelles (urothélial) infiltrant le muscle (cancer de la vessie) de stade TNM T2-T4aNO/1MO (manuel de stadification de l'AJCC). Ils devraient être éligible et avoir planifié (selon l'investigateur) un traitement par thérapie néoadjuvant et une cystectomie radicale. Les patients ne devraient pas avoir reçu de traitement systémique antérieur pour la tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM).

Les patients inclus devraient avoir un statut PD-L1 confirmé par immunohistochimie avant la randomisation et un statut de performance ECOG de 0 ou 1. L'espérance de vie au moment de la randomisation devait être d'au moins 12 semaines.

La nécessité de recourir à une néphro-urétérectomie ou une urétérectomie, la présence d'une maladie auto-immune, une insuffisance cardiaque de niveau III ou IV (classification NYHA) ou une contre-indication à une chimiothérapie à base de sels de platine (perte auditive audiométrique ou neuropathie périphérique de grades ≥ 2) étaient des critères de non-inclusion.

L'étude a débuté le 16/11/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire de la survie sans événement a eu lieu le 29/04/2024. L'analyse finale de la pCR est basée sur un gel de base du 14 janvier 2022.

Traitements reçus

Un total de 1063 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

→ Groupe durvalumab + gemcitabine + cisplatine ou D + G + C (n = 533) :

- un traitement néoadjuvant par D + G + C avant une cystectomie radicale (posologie de l'AMM).
 - Lorsque la fonction rénale est adéquate (clearance de la créatinine ≥ 60 mL/min)
J1 : durvalumab 1500 mg par voie intraveineuse (I.V.), cisplatine 70 mg/m² et gemcitabine 1000 mg/m², J8 : gemcitabine 1000 mg/m², tous les 21 jours pendant 4 cycles ;
 - Lorsque la fonction rénale est limitée (clearance de la créatinine < 60 mL/min)
J1 : durvalumab 1500 mg par voie intraveineuse (I.V.), cisplatine 35 mg/m² et gemcitabine 1000 mg/m², J8 : gemcitabine 1000 mg/m² et cisplatine 35 mg/m², tous les 21 jours pendant 4 cycles ;
- un traitement adjuvant par durvalumab à la dose de 1500 mg IV. tous les 28 jours pendant 8 cycles supplémentaires (posologie de l'AMM).

→ Groupe gemcitabine + cisplatine ou G + C (n = 530) :

- un traitement néoadjuvant par G + C avant une cystectomie radicale (posologie de l'AMM).
 - Lorsque la fonction rénale est adéquate (clearance de la créatinine ≥ 60 mL/min)
J1 : cisplatine 70 mg/m² et gemcitabine 1000 mg/m², J8 : gemcitabine 1000 mg/m², tous les 21 jours pendant 4 cycles ;
 - Lorsque la fonction rénale est limitée (clearance de la créatinine < 60 mL/min)
J1 : cisplatine 35 mg/m² et gemcitabine 1000 mg/m², J8 : gemcitabine 1000 mg/m² et cisplatine 35 mg/m² tous les 21 jours pendant 4 cycles.
- sans traitement adjuvant.

La randomisation a été stratifiée selon le stade de la tumeur (T2N0 vs. $> T2N0$) soit un stade pronostic respectivement de II ou IIIa, la fonction rénale (fonction rénale adéquate vs. fonction rénale limite) ainsi que l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (élevé vs. faible ou négatif).

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient :

- la **réponse pathologique complète (pCR)**, évaluée par une revue centralisée de pathologie (population ITT) définie par la proportion de patients dont le stade pathologique était

T0N0M0, tel qu'évalué par l'examen pathologique central à partir de spécimens obtenus par cystectomie radicale après le traitement néoadjuvant ;

- la **survie sans événement (EFS)**, évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) ou par une revue centralisée de pathologie si une biopsie était requise pour une nouvelle lésion suspectée (population ITT). Elle était définie par le temps écoulé entre la randomisation et la première récurrence de la maladie après une cystectomie radicale, le temps de la première progression documentée chez les patients qui n'ont pas pu bénéficier d'une cystectomie radicale, ou le moment de l'intervention chirurgicale prévue chez les patients qui refusent de subir une cystectomie radicale, la date de documentation d'une maladie résiduelle empêchant de réaliser la cystectomie radicale, ou le moment du décès toutes causes confondues, selon ce qui survient en premier.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

- la **survie globale (SG)** définie comme le délai entre la date de randomisation et le décès quel qu'en soit la cause ;
- la **survie globale à 5 ans (OS5)** définie comme l'estimation KM de la SG 5 ans après la randomisation.

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

Gestion du risque alpha

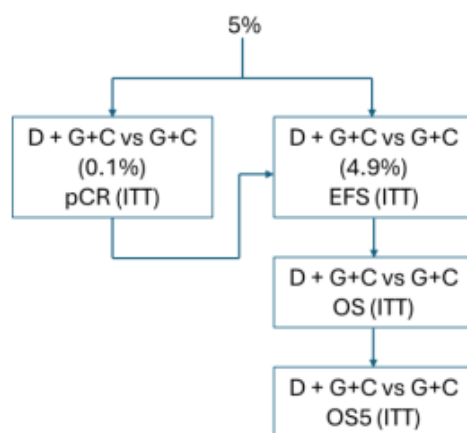


Figure 2 : Hiérarchisation (procédure de tests multiples) pour la gestion du risque alpha

Afin de contrôler le risque alpha au seuil bilatéral de 5%, une procédure de tests multiples (MTP) avec séquence hiérarchique a été utilisée pour les critères de jugement principaux (taux de pCR et SSE) et la survie globale.

Les hypothèses sont testées à l'aide d'une procédure de tests multiples avec une stratégie de recyclage alpha exhaustive (Burman et al., 2009). Dans cette approche, les hypothèses sont testées dans un ordre prédéfini en répartissant le risque alpha total de 5% en : 0,1% pour le pCR et 4,9% pour la SSE (voir Figure 1).

Au total, l'étude était considérée comme positive si l'un des deux critères d'évaluation principaux était atteint.

Une analyse de la pCR, et trois analyses (dont deux analyses intermédiaires) de la SSE étaient prévues.

Deux analyses intermédiaires de la SSE ont été planifiées selon les modalités suivantes :

- La première analyse était prévue soit lors de l'analyse finale de la pCR, soit 6 mois après la randomisation du dernier patient et après que le dernier patient éligible pour une cystectomie ait été opéré ;
- La deuxième analyse était prévue après 410 événements observés de SSE dans les deux bras de l'étude ou en avril 2024 ;

L'analyse finale de la SSE était prévue après la survenue de 451 événements observés de SSE.

Principaux amendements au protocole

Amendement n°4 (01/06/2021)

Cet amendement a modifié la population d'analyse pour les critères de jugement d'efficacité primaires et secondaires des patients prévue initialement que sur les patients avec une fonction rénale adéquate à une population ITT donc indépendamment du statut de la fonction rénale. Il a été instauré suite aux données d'une étude ne mettant pas en évidence de différence sur la réponse pathologique complète (pCR) chez les patients selon le schéma de traitement par cisplatine à dose pleine (fonction rénale adéquate) ou fractionnée et par extrapolation pas de différence d'effet liée à la fonction rénale¹⁰. A cette date d'amendement 90,9% des patients étaient inclus.

Cet amendement a également inclus la survie globale comme un critère de jugement secondaire.

Amendement n°5 (22/06/2023)

Suite à un ralentissement des événements EFS après deux ans, un modèle de Weibull par morceaux a été utilisé pour prédire une nouvelle date pour la 2^{ème} analyse intermédiaire de l'EFS à environ 43 mois après la date initialement prévue. Le nombre d'événements nécessaires pour l'analyse finale de l'EFS a été revue de 509 à 451 événements, justifié par une potentielle attrition.

Cet amendement a également inclus une analyse intermédiaire de la survie globale lors de l'AI2 de l'EFS.

Amendement n°6 (29/01/2024)

Les règles de censure pour l'EFS ont été mis à jour pour exclure la règle de censure suite à deux visites manquées. Une analyse de sensibilité avec cette règle a été inclus dans l'étude.

Résultats

➔ Effectifs

Sur les 1530 patients ayant donné leur consentement pour participer à l'étude, 1063 ont été randomisés.

A la date de clôture des données pour l'analyse intermédiaire, 533 avaient été randomisés dans le groupe D + G + C et 530 dans le groupe G + C.

¹⁰ Iyer G, Tully CM, Zabor EC, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, et al. Neoadjuvant gemcitabine-cisplatin plus radical cystectomy-pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: a 12-year experience. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(5):387-94.

Tableau 2 : Etude NIAGARA, populations d'analyse à la date de clôture des données pour l'analyse intermédiaire (gel de base : 29/04/2024)

	D + G + C, N = 533	G + C, N = 530	Total, N = 1063
Population ITT/FAS, n (%)	533 (100)	530 (100)	1063 (100)
Population cystectomie ¹¹ , n (%)	352 (66)	337 (63,6)	689 (64,8)
Population safety set SAF, n (%)	530 (99,4)	526 (99,2)	1056 (99,3)

➔ **Population de l'étude**

L'âge médian des patients inclus était de 65 ans, 81,8% étaient de sexe masculin et 73% des patients étaient des fumeurs. Les patients avaient un statut de performance ECOG de 0 (78,4%) ou 1 (21,6%). Le stade de la tumeur était > T2N0 pour 59,7% des patients et 94,5% des patients avaient une maladie de stade N0. Pour la majorité des patients (73%), l'expression PD-L1 de la tumeur était de niveau élevé (seuil >25%), la fonction rénale était adéquate (81,1%) et l'histologie de type carcinome urothélial pure (84,5%).

Concernant le traitement néo-adjuvant, on note un taux plus important d'arrêts du traitement dans le bras G + C (26%) comparativement au bras D + G + C (21,3%). Les raisons les plus fréquentes étaient la survenue d'un événement indésirable (15,5% vs. 15,2%) et la décision du patient (1,9% vs. 5,7%).

Concernant la cystectomie, la proportion de patients n'ayant pas eu de cystectomie était de 11,8% dans le groupe D + G + C versus 15,8% dans le groupe G + C. Les raisons les plus fréquents étaient la décision du patient (6% vs. 6,8%), la progression de la maladie (1,7% vs. 1,7%), l'arrêt de l'étude (0,6% vs. 2,3%), un événement indésirable (1,1% vs. 1,3%) et le décès (0,9% vs. 1,5%).

Concernant le traitement adjuvant (bras D + G + C), 17,9% des patients ont arrêté le traitement. Les raisons les plus fréquents étaient la survenue d'un événement indésirable (6,4%), la rechute de la maladie (6,4%) et la décision du patient (2,8%).

➔ **Résultats sur les critères de jugement principaux**

Réponse pathologique complète (pCR)

A la date de l'analyse finale de la pCR évaluée par une revue centralisée de pathologie (gel de base du 14/01/2022), après que le dernier patient éligible pour une cystectomie ait subi l'intervention, **aucune différence significative n'a été mise en évidence** entre D + G + C et G + C en termes de réponse pathologique complète (pCR).

L'Odds ratio a été de 1,49 [IC95% : 1,138 – 1,958], NS avec 33,8% patients du groupe durvalumab associé à la chimiothérapie par G+C qui ont eu une réponse complète pathologique (pCR) versus 25,8% dans le groupe chimiothérapie G+C.

Survie sans événement (SSE)

A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSE évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) prévue au protocole (gel de base du 29/04/2024), la durée médiane de suivi était de 34,7 mois dans le groupe D + G+ C et de 27,7 mois dans le groupe G + C avec un total de 433 événements de SSE survenus.

¹¹ Tous les patients randomisés qui ont subi une cystectomie radicale et qui n'avaient pas de maladie au moment du traitement adjuvant selon le BICR.

La médiane de SSE n'était pas atteinte dans le groupe D + G + C versus 46,1 mois dans le groupe G + C avec un HR de 0,68 ; IC_{95%}[0,558 ; 0,817] ; p< 0,0001.

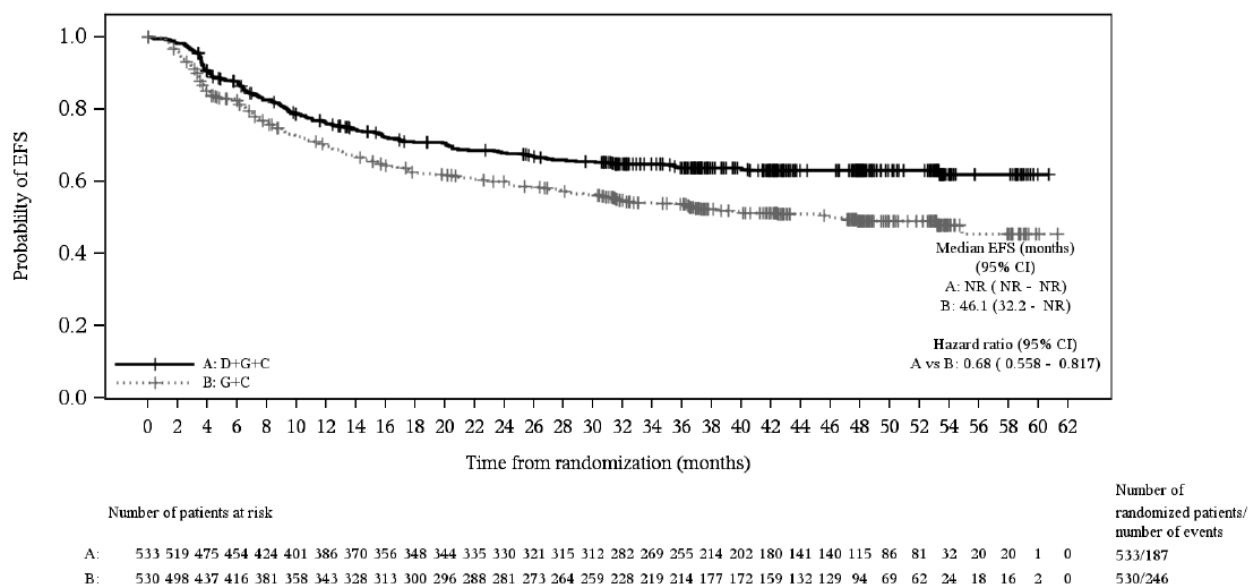


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSE évaluée par BICR (population ITT) - Etude NIAGARA, gel de base du 29 avril 2024

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

A la première analyse intermédiaire de la survie globale, après une durée médiane de suivi d'environ 40 mois et la survenue de 305 événements de décès, le traitement par D + G + C a démontré sa supériorité par rapport à G + C avec un HR de 0,75 (IC_{95%} [0,594 ; 0,934] ; p = 0,0106). La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des groupes.

Tableau 3 : résultats sur la survie globale de l'étude NIAGARA, gel de base du 29 avril 2024

Survie Globale	D + G + C (N = 533)	G + C (N = 530)
Décès, n (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Médiane de SG [IC95%]	NA	NA
Hazard ratio [IC95%] ; p	0,75 [0,594 ; 0,934] ; p = 0,0106	
Taux de survie		
6 mois (%) [IC95%]	96,2 [94,2 - 97,5]	95,6 [93,4 - 97,0]
12 mois (%) [IC95%]	89,5 [86,6 - 91,9]	86,5 [83,3 - 89,2]
24 mois (%) [IC95%]	82,2 [78,7 - 85,2]	75,2 [71,3 - 78,8]
36 mois (%) [IC95%]	76,6 [72,7 - 80,0]	69,8 [65,5 - 73,6]
60 mois (%) [IC95%]	71,1 [66,3 - 75,3]	63,9 [58,9 - 68,5]

L'analyse de la survie globale à 5 ans sera effectuée lors de l'analyse finale de l'étude, environ 5 ans après la randomisation du dernier patient soit en 2026.

Il y a eu 397 patients censurés dans le groupe D + G + C et 333 patients censurés dans le groupe G + C, dont respectivement 18/533 (3,4%) et 28 (5,3%) liés au retrait du consentement du patient.

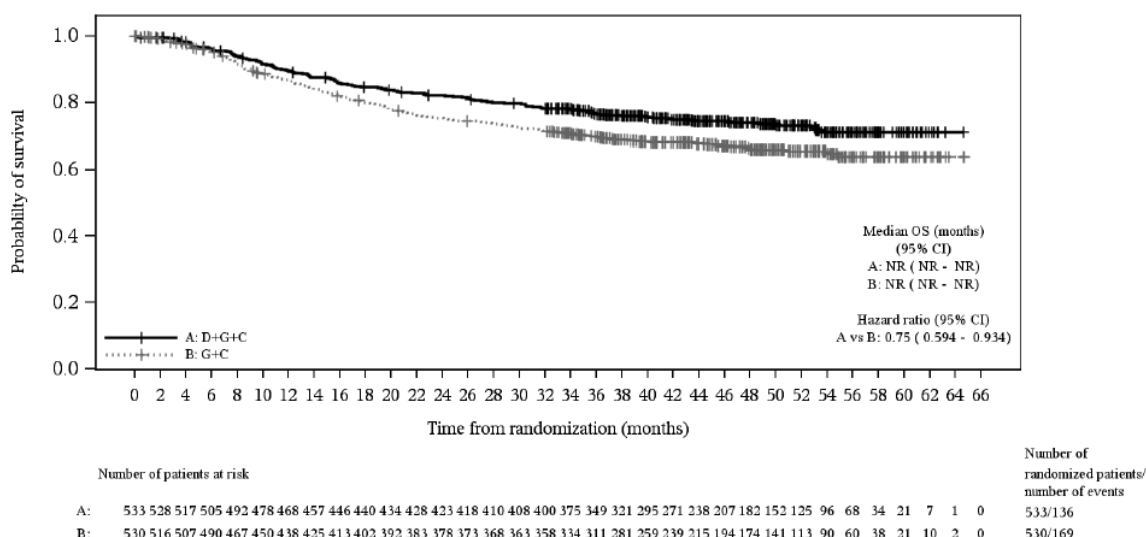


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier sur la survie globale (population ITT) - Etude NIAGARA, gel de base du 29 avril 2024

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NIAGARA dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

A la date du 29/04/2024, la durée médiane (min - max) d'exposition au traitement était de 11 mois (0,25 – 21) pour le groupe D + G + C et de 3 mois (0,25 – 6,75) dans le groupe G + C.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables et des décès dans l'étude NIAGARA (population SAF), gel de base du 29 avril 2024

	D + G + C (N = 530)	G + C (N = 526)
Événements indésirables (EI), n (%)	527 (99,4)	525 (99,8)
EI de grade 3 ou 4, n (%)	368 (69,4)	355 (67,5)
Evénements indésirables graves (EIG) – incluant le décès, n (%)	326 (61,5)	287 (54,6)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	27 (5,1)	29 (5,5)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	112 (21,1)	80 (15,2)
EI ayant entraîné un retard de dose ou une interruption du traitement, n (%)	305 (57,5)	247 (47,0)

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Un EI a été rapporté chez la majorité des patients, soit chez 527 patients (99,4%) dans le groupe D + G + C et 525 patients (99,8%) dans le groupe G + C. Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 15\%$)

étaient : la nausée (53,6% vs. 48,5%), l'anémie (38,7% vs. 40,5%), la constipation (38,7% vs. 38,6%), la fatigue (36% vs. 32,1%), l'infection des voies urinaires (30% vs. 29,1%) et une diminution de l'appétit (26,6% vs. 24,9%).

Les EI survenant plus fréquemment (> 5%) dans le groupe D + G + C étaient : des nausées (53,6% vs. 48,5%), une neutropénie (25,8% vs. 31,4%), une diarrhée (20,6% vs. 14,1%), un prurit (15,1% vs. 7,2%), une éruption cutanée (12,6% vs. 5,7%) des douleurs abdominales (12,5% vs. 7,8%), un hypothyroïdisme (11,5% vs. 2,1%) et une dyspnée (9,6% vs. 3,8%).

Événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4

Au total, 368 patients (69,4%) ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou 4 dans le groupe D + G + C versus 355 patients (67,5%) dans le groupe G + C. Dans le groupe D + G + C, les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) étaient : la neutropénie (14,3% vs. 16,9%), l'infection des voies urinaires (14,2% vs. 13,3%), l'anémie (13,8% vs. 15%) et la diminution du nombre de neutrophiles (7% vs. 6,7%).

Événements indésirables (EI) ayant entraîné le décès

La proportion d'EI ayant entraîné le décès a été de 5,1% dans le groupe D + G + C et de 5,5% dans le groupe G + C. Les EI ayant entraîné le décès les plus fréquents (> 2 patients) dans le groupe D + G + C étaient le sepsis (4 patients), l'arrêt cardio-respiratoire (3 patients), le décès (3 patients), le COVID-19 (2 patients) et l'embolie pulmonaire (2 patients).

Événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement

Concernant les arrêts de traitement suite à un EI, ils étaient plus fréquents dans le groupe D + G + C (112 patients, 21,1% vs. 80 patients, 15,2%). Les causes d'interruption de traitement les plus fréquents (≥ 5 patients) étaient notamment une neutropénie (1,7% vs. 2,1%), une anémie (1,3% vs. 1,3%), une augmentation des creatines sanguines (1,3% vs. 0,8%), une atteinte rénale chronique (1,1% vs. 0,6%) et une atteinte rénale aiguë (0,9% vs. 0,4%).

EI ayant entraîné un retard de dose ou une interruption du traitement

Une réduction de dose n'était pas permise pour le traitement par durvalumab.

La proportion d'EI ayant entraîné un retard de dose ou une interruption du traitement a été de 57,5% dans le groupe D + G + C et de 47% dans le groupe G + C. L'EI ayant entraîné un retard de dose ou une interruption du traitement par durvalumab le plus fréquents ($\geq 5\%$) était la neutropénie (6,8%).

Pendant la période périopératoire, la proportion de patients ayant présenté un EI à médiation immunitaire a été plus élevée dans le groupe D+G+C que dans le groupe G+C (20,9%) que dans le groupe G+C (3,0%) patients. Cette incidence plus élevée était principalement due aux événements hypothyroïdiens (10,4% contre 1,0%).

3.3.2 Données issues du PSUR

D'après le dernier PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) d'IMFINZI (durvalumab) couvrant la période du 01/05/2023 au 30/04/2024, l'exposition mondiale cumulée des patients au 30 avril 2024 à IMFINZI (durvalumab) était d'environ 176 966 patients-années depuis sa commercialisation. Durant la période couverte par ce rapport, la section "Posologie et mode d'administration" du RCP d'IMFINZI

(durvalumab) a été mise à jour avec les recommandations en cas de survenue de syndrome de Guillain-Barré, uvéite et arthrite à médiation immunitaire. Les sections pédiatrique et adolescent ont été ajoutés dans les sections 4.8 et 5.1. La liste des événements indésirables a également été mise à jour suite à l'association avec l'olaparib avec l'ajout de l'aplasie isolée de la lignée rouge et l'anémie hémolytique auto-immune. Une modification de présentation des informations concernant le traitement par corticostéroïdes suite à une toxicité induite par durvalumab a été apportée. Et enfin, la rhabdomyolyse et les résultats de l'étude AEGEAN ont été ajoutés.

PGR de IMFINZI (durvalumab)

Aucun nouveau risque et aucune information manquante n'a été identifié dans la dernière version du PGR du durvalumab (Version 10).

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans une indication similaire de celle évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
VOLGA (NCT04960709)	Etude de phase III, évaluant l'efficacité et sécurité du Durvalumab en combinaison avec le Tremelimumab et l'Enfortumab Vedotin ou du Durvalumab en combinaison avec l'Enfortumab Vedotin pour le traitement périopératoire chez les patients inéligibles au cisplatine ou refusant le cisplatine, subissant une cystectomie radicale pour un cancer de la vessie infiltrant le muscle	S2 2025
NEMIO (NCT03549715)	Etude de phase II, évaluant l'efficacité et la sécurité du durvalumab néoadjuvant sans (Bras A) ou avec (Bras B) trémélimumab en association avec le ddMVAC chez des patients atteints de carcinome urothélial musculaire-invasif	CSR : Juin 2025 Données communiquées à l'ESMO 2023

➔ Dans une autre indication de cancer urologique

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
POTOMAC (NCT03528694)	Etude de phase III, évaluant l'efficacité de la thérapie combinée Durvalumab + BCG (induction plus maintenance) comparée au traitement standard (SoC) en termes de survie sans maladie (DFS) chez les patients atteints de cancer de la vessie non invasif sur le muscle (NMIBC) .	Résultats attendus en S2 2025
NILE (NCT03682068)	Etude de phase III, évaluant le traitement de première ligne par Durvalumab en combinaison avec la chimiothérapie standard et Durvalumab en combinaison avec Tremelimumab et la chimiothérapie standard versus la chimiothérapie standard seule chez les patients atteints d' un cancer urothélial localement avancé non résécable ou métastatique .	CSR Octobre 2025
SAMETA (NCT03091192)	Etude de phase III, évaluant l'efficacité et tolérance du Savolitinib en association avec le Durvalumab versus le Sunitinib et le Durvalumab en monothérapie chez des participants atteints d' un carcinome papillaire rénal induit par MET, non résécable, localement avancé ou métastatique (SAMETA)	Résultats attendus en 2026

4. Discussion

Au total, IMFINZI (durvalumab), en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI (durvalumab) en monothérapie après une cystectomie radicale en traitement adjuvant, a démontré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine en traitement néoadjuvant sans traitement adjuvant après une cystectomie radicale dans une étude randomisée, en ouvert (NIAGARA) menée chez 1063 patients atteints d'une tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM), résécable, candidats à une cystectomie radicale et éligibles au cisplatine :

- sur la survie sans événement (EFS), population ITT (un critère de jugement principal) : médiane non atteinte dans le groupe D + G + C versus 46,1 mois dans le groupe G + C (HR = 0,68 ; IC_{95%}[0,558 ; 0,817] ; p < 0,0001) ;
- sur la survie globale, population ITT (critère de jugement secondaire) : médianes non atteintes dans les deux groupes, HR = 0,75 ; IC_{95%}[0,594 ; 0,934] ; p = 0,0106.

Néanmoins, aucune différence statistiquement significative n'a été notée sur la réponse pathologique complète (pCR), un critère de jugement principal.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la transposabilité des résultats à la pratique actuelle ne peut être assurée :
 - pas de données disponibles versus nivolumab recommandé en traitement adjuvant chez des patients à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$;
 - Le traitement du bras contrôle n'incluait pas le protocole ddMVAC lors de phase néoadjuvante, disponible et recommandé au même niveau de la stratégie thérapeutique.
- l'évaluation de l'apport précis du traitement par durvalumab à chacune des étapes : au stade néoadjuvant ou au stade adjuvant n'est pas connu du fait du schéma de l'étude (absence de randomisation avant le traitement adjuvant). Toutefois, l'absence de supériorité établie sur la réponse pathologique complète interroge sur son apport à la phase néoadjuvante.
- un possible biais d'information de cet essai en ouvert, ayant pu impacter la conduite de l'essai et notamment les refus de chirurgie (plus élevés dans le bras contrôle, 11,3% vs 7,5%), les visites manquées (même si l'effet n'est pas modifié par cette prise en compte) ou les censures notamment sur la survie globale (avec 28 sorties d'étude dans le bras contrôle vs. 18 dans le bras traité),
- les nombreux amendements au protocole impactant les éléments clés de l'étude (les PICO), dont 3 survenus après la 2^{ème} analyse intermédiaire de l'EFS et la communication des résultats (bénéfice en PFS et OS sur la population ITT)
- malgré la significativité statistique, il existe une incertitude sur le maintien à long-terme des résultats de survie globale. Par ailleurs, l'analyse de la survie globale à 5 ans prévue au protocole sera réalisée en 2026 ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, de nature exploratoire ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats à la pratique actuelle, l'impact supplémentaire de IMFINZI (durvalumab) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est pas connu.

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 spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou 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

IMFINZI (durvalumab) est destiné à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) est une maladie engageant le pronostic vital et dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

Bien que 14 062 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été rapportés en France en 2023, seuls 20 à 25% sont diagnostiqués au stade infiltrant le muscle⁶.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un **traitement approprié dans l'indication considérée**, du fait de l'utilisation en pratique française d'un protocole de chimiothérapie à base de méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine (ddMVAC) lors de la phase néoadjuvante dont le niveau de performance est plus élevé¹² que celui choisi comme groupe de comparaison (gemcitabine/cisplatine) dans l'étude NIAGARA qui a fondé la demande actuelle et qu'aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'ajout de IMFINZI (durvalumab) au protocole de chimiothérapie ddMVAC. A noter toutefois, que l'ajout de IMFINZI à la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine n'a pas démontré de supériorité en termes de réponse pathologique complète, ce qui interroge sur son apport à la phase néoadjuvante.

Par ailleurs, pour la phase adjuvante post-cystectomie, il existe une alternative médicamenteuse disponible représentée par le nivolumab (OPDIVO) pour les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, qui a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée (étude chekmate 274)¹³, et dont l'AMM date de 2022. Pour le sous-groupe de patients avec PD-L1 $<1\%$, il n'existe pas de traitement recommandé pour la phase adjuvante et les données de l'étude NIAGARA ne permettent pas de repérer la proportion de ces patients ainsi que l'apport de IMFINZI dans ce contexte.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée car il existe un traitement approprié.

¹² Roumigué, Mathieu, Gautier Marcq, Yann Neuzillet, Anne Sophie Bajot, Yves Allory, Paul Sargos, Priscilla Leon, et al. « French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) ». The French Journal of Urology 34, no 12 (novembre 2024): 1027

¹³ Avis CT sur OPDIVO du 12 octobre 2022

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

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

- On ne dispose pas de données permettant d'étayer son efficacité et sa tolérance par rapport au protocole dd-MVAC utilisé à la phase néoadjuvante et le nivolumab en phase adjuvante pour les patients éligibles. Ces traitements ont fait la preuve de leur efficacité notamment en termes de survie sans événements par rapport aux standards de traitement recommandés à l'époque. Pour le sous-groupe de patients avec PD-L1 <1%, il n'existe pas de traitement recommandé pour la phase adjuvante et les données de l'étude NIAGARA ne permettent pas de repérer la proportion de ces patients ainsi que l'apport de IMFINZI dans ce contexte.
- IMFINZI (durvalumab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique à la date de réalisation de l'étude mais qui n'est plus le standard actuel ;
- Ce traitement n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication « IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) ».

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.

Annexes

- Avis de l'ANSM