



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 10 MARS 2021

*durvalumab*

**IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE), en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine,

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie carboplatine/cisplatine + étoposide

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement du carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu repose sur une association de chimiothérapies dont plusieurs protocoles ont montré une efficacité similaire.

Le traitement de première intention est le protocole cisplatine/carboplatine + étoposide pendant 4 à 6 cycles. Pour les patients âgés, fragiles (ECOG  $\geq$  2) ou avec une contre-indication à l'utilisation du cisplatine il est recommandé d'utiliser du carboplatine.

Les dernières recommandations américaines NCCN (2020) et AURA (2020) préconisent l'utilisation d'une immunothérapie, atezolizumab (TECENTRIQ) ou durvalumab (IMFINZI), en association à la chimiothérapie d'induction à base de sels de platine puis en traitement d'entretien.

D'autres protocoles peuvent également être utilisés (notamment en cas de contre-indication à l'étoposide), tels que les associations avec de l'irinotécan.

Une irradiation thoracique complémentaire pour les patients PS (0-1), en réponse significative après la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée peut être discutée (stade IV).

### **Place du médicament**

IMFINZI (durvalumab), immunothérapie anti-PD-L1, utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine ou cisplatine + étoposide, puis seul en traitement d'entretien, est une option thérapeutique en traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu. Son efficacité en termes de survie globale a été démontrée, en association à l'étoposide et au choix pour le sel de platine, avec le carboplatine ou le cisplatine.

La Commission souligne néanmoins :

- qu'une sous-population de patients « bon répondeurs » semble bénéficier du traitement à long terme sans qu'il ne soit possible de les identifier,
- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG > 1 et,
- que les données sont limitées chez les patients ayant des métastases cérébrales.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué 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
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité du durvalumab associé à la chimiothérapie carboplatine ou cisplatine + étoposide par rapport à la chimiothérapie seule, dans une étude randomisée réalisée en ouvert, en termes de survie globale (SG, critère de jugement principal),</li> <li>- la quantité d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie avec un gain en SG de 2,7 mois ; HR = 0,73 ; IC<sub>98,22%</sub> [0,56 ; 0,95] ; p=0,0047),</li> <li>- l'absence de données robustes sur la survie sans progression considérée comme exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique d'analyse,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,</li> <li>- le profil de tolérance de l'association durvalumab + carboplatine ou cisplatine + étoposide acceptable par rapport à la chimiothérapie seule avec une fréquence comparable d'EI de grade ≥ 3 (62,3% vs. 62,8%) et d'EIG (32,1% vs. 36,5%) mais marqué par des EI immuno-médiés (20% dans le groupe durvalumab + carboplatine/cisplatine + étoposide),</li> <li>- l'incertitude concernant l'effet du durvalumab compte tenu de la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement d'induction en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par durvalumab seul et,</li> <li>- l'impossibilité d'identifier les patients « bons répondeurs » qui semblent bénéficier du traitement à long terme,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'IMFINZI (durvalumab) en association au carboplatine ou au cisplatine et à l'étoposide, apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) comme TECENTRIQ (atezolizumab) par rapport à la chimiothérapie seule, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu.</p>
ISP	IMFINZI (durvalumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>IMFINZI (durvalumab), immunothérapie anti-PD-L1, utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine ou cisplatine + étoposide, puis seul en traitement d'entretien, est une option thérapeutique en traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu. Son efficacité en termes de survie globale a été démontrée, en association à l'étoposide et au choix pour le sel de platine, avec le carboplatine ou le cisplatine.</p> <p>La Commission souligne néanmoins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- qu'une sous-population de patients « bons répondeurs » semble bénéficier du traitement à long terme sans qu'il ne soit possible de les identifier,</li> <li>- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG &gt; 1 et,</li> <li>- que les données sont limitées chez les patients ayant des métastases cérébrales.</li> </ul>
Population cible	La population cible d'IMFINZI (durvalumab), en association au carboplatine ou au cisplatine et à l'étoposide, pour le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des patients atteints de CBPC au stade étendu est estimée à 4 586 patients par an
Recommandations	La Commission considère que tous les patients qui répondent à l'indication des immunothérapies dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CBPC étendu, doivent pouvoir accéder à ces traitements (IMFINZI-durvalumab et TECENTRIQ-atezolizumab) de manière équitable et dans les meilleures conditions.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion** sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'extension d'indication suivante, obtenue le 27 août 2020 : « IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE)** »

A noter que cette spécialité a été disponible en France dans cette indication, dans le cadre d'une ATU de cohorte mise en place en mars 2020 et a pris fin le 30/09/2020. (Cf. paragraphe 07.4 du présent avis)<sup>1</sup>.

Pour rappel, la spécialité IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml dispose déjà d'une AMM dans le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules - CBNPC (cf. paragraphe 02 du présent avis). En février 2019<sup>2</sup>, la Commission de Transparence a octroyé un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR III par rapport au placebo.

Le durvalumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 kappa qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80. Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les la réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T. PD-L1 peut être exprimée à la fois sur des cellules tumorales et sur des cellules immunitaires associées à la tumeur dans le microenvironnement tumoral.

La Commission a précédemment évalué une autre immunothérapie anti-PD-L1, l'atezolizumab (TECENTRIQ) en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (**CBPC**) de stade étendu, en association à l'étoposide et au carboplatine dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 3 septembre 2019. Sur la base de l'étude IMpower133 (début de l'étude le 6 juin 2016) la Commission de Transparence a octroyé un SMR important et un ASMR IV dans cette indication.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 [Programme Death-Ligand 1]  $\geq$  1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 5.1 du RCP). »

« **IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE).** »

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. [...] »

---

<sup>1</sup> ANSM. IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. ATU de cohorte d'extension d'indication du 10/03/2020. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/IMFINZI-50-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de Transparence du 6 février 2019 relatif à la spécialité IMFINZI 50 mg/ml. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17432\\_IMFINZI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17432.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17432_IMFINZI_PIC_INS_Avis2_CT17432.pdf)

### Posologie :

La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure.

Tableau 1 : Dose recommandée d'IMFINZI

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
[...]	[...]	[...]
CBPC-SE	1 500 mg <sup>b</sup> en association avec une chimiothérapie <sup>c,d</sup> toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

[...]

<sup>b</sup> Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

<sup>c</sup> Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour.

<sup>d</sup> Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'*étoposide* et au *carboplatine* ou au *cisplatine*, pour connaître la posologie appropriée.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles.

Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 4.4 du RCP). [...]

En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. [...]

Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade  $\leq 1$  ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basé sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). [...]

### Mode d'administration :

IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 6.6 du RCP).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

## 04 BESOIN MEDICAL

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 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3<sup>ème</sup> chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme<sup>3</sup>. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1<sup>er</sup> rang des décès par cancer chez l'homme et au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme<sup>3</sup>.

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 métastatiques<sup>4</sup>.

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 cependant des marqueurs négatifs)<sup>5</sup> 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 favorables<sup>5</sup>.

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 ans<sup>5</sup>.

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 mois<sup>5</sup>.

Selon les recommandations<sup>5,6,7</sup>, le traitement des CBPC de stade étendu est palliatif et repose sur une association de chimiothérapies dont plusieurs protocoles ont montré une efficacité similaire (60 à 70 % de taux de réponse).

Le traitement de première intention cité par l'ensemble des recommandations est le protocole cisplatine (80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1) ou carboplatine AUC 5, (formule de Calvert) + étoposide (80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3) pendant 4 à 6 cycles (J1 = J21). D'autres protocoles peuvent également être utilisés (notamment en cas de contre-indication à l'étoposide), tels que les associations avec de l'irinotécan.

Les dernières recommandations américaines NCCN (2020)<sup>7</sup> et AURA (2020)<sup>5</sup> préconisent l'utilisation d'une immunothérapie, atezolizumab (TECENTRIQ) ou durvalumab (IMFINZI), en association à la chimiothérapie d'induction à base de sels de platine puis en traitement d'entretien. Une irradiation thoracique complémentaire pour les patients PS (0-1), en réponse significative après la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée peut être discutée (stade IV)<sup>5</sup>. Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne prend en compte l'état du patient, ses comorbidités, et la sensibilité au traitement de première ligne, ainsi que le délai de survenue de la rechute. En cas de patients sensibles (rechute plus de 3 mois après la réponse) l'association cisplatine/carboplatine + étoposide peut être utilisée à nouveau. Chez les patients résistants, les options thérapeutiques sont le topotécan ou le protocole CAV (cyclophosphamide, adriamycine et vincristine).

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> HAS - Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaire – 2013

<sup>5</sup> Référentiels Auvergne Rhône-Alpes 2020 en oncologie thoracique. Cancers bronchiques à petites cellules. 16<sup>ème</sup> édition. Disponible sur : [https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/CPC\\_2020\\_VDEF.pdf](https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/CPC_2020_VDEF.pdf)

<sup>6</sup> Früh M. et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013; 24 (6): vi99-vi105.

<sup>7</sup> NCCN Guidelines. Small Cell Lung Cancer. Version3.2020 du 5 février 2020

**Compte tenu du pronostic défavorable du CBPC de stade étendu avec un temps médian de survie sans progression de 5,5 mois et une survie globale médiane d'environ 10 mois, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert en 1<sup>ère</sup> ligne avec les alternatives disponibles. Il persiste de ce fait un besoin à disposer d'alternatives améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents d'IMFINZI (durvalumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne dans la prise en charge du carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (stade IV TNM). Compte tenu du schéma posologique, incluant une phase d'induction puis d'entretien, validé par l'AMM pour IMFINZI (durvalumab), ses comparateurs cliniquement pertinents sont les thérapeutiques utilisées en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

### 05.1 Médicaments

Selon les recommandations<sup>5,6,7</sup>[Erreur ! Signet non défini.](#), les médicaments utilisés en première ligne de traitement sont les protocoles de chimiothérapie d'induction cisplatine + étoposide ou carboplatine + étoposide. Il n'existe pas à ce jour de traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induction.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge (Oui/non)
Génériques à base de <b>cisplatine</b> <sup>8</sup>	Non	Cancers bronchiques	17/12/2014 (inscription cisplatine ACCORD)	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
Génériques à base de <b>carboplatine</b> <sup>8</sup>	Non	Cancer du poumon à petites cellules	12/06/2013 (Inscription carboplatine KABI)	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
Génériques à base de <b>d'étoposide</b> <sup>8</sup>	Non	Cancer du poumon à petites cellules	17/07/2019 (inscription cisplatine ACCORD)	Important	ASMR V par rapport aux autres présentations d'étoposide	Oui
TECENTRIQ <i>Atézolizumab</i> Roche	Oui	En association au <i>carboplatine</i> et à l' <i>étoposide</i> , 1 <sup>ère</sup> ligne du CBPC de stade étendu et score ECOG 0 ou 1	13/05/2020	Important	<b>IV par rapport à la chimiothérapie seule</b>	En cours

\*classe pharmaco-thérapeutique

<sup>8</sup> Les médicaments à base de cisplatine, carboplatine et étoposide sont des génériques des spécialités CISPLATYL, VEPESIDE ET PARAPLATINE dont les AMM ont été archivées ou abrogées depuis le 21/07/1995, le 15/05/2010 et le 30/03/1989 respectivement.



D'autres protocoles peuvent également être envisagés en deuxième intention comme les associations cisplatine ou carboplatine + irinotécan, etc. Ces protocoles étant peu utilisés et restreints à des situations particulières, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

A noter enfin que les recommandations américaines NCCN (2020) et françaises AURA (2020) préconisent l'utilisation d'une immunothérapie, atezolizumab (TECENTRIQ) ou durvalumab (IMFINZI), en association à la chimiothérapie d'induction puis en traitement d'entretien.

TECENTRIQ (atezolizumab) a obtenu une AMM le 03/09/19, et n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de CASPIAN (date de début d'inclusion : 07 Avril 2017) compte tenu d'un développement concomitant.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux utilisés en première ligne de traitement.

A noter toutefois qu'une irradiation cérébrale prophylactique (ICP) et/ou une irradiation thoracique complémentaire peuvent être utilisées dans certaines situations particulières (imagerie cérébrale négative, patients < 75 ans, ECOG 0-2 et réponse objective à la chimiothérapie pour l'ICP ; patients ECOG 0-1 en réponse significative à la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée pour la radiothérapie thoracique).

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'IMFINZI (durvalumab) utilisés lors de la phase d'induction sont les médicaments cités dans le tableau. Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec TECENTRIQ (atezolizumab) à la date de la présente évaluation. A noter qu'il n'existe pas de comparateur utilisé en entretien en cas de réponse à la chimiothérapie d'induction.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité IMFINZI (durvalumab) dispose d'une AMM aux USA avec un libellé superposable à celui accordé par l'EMA.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	En cours	
Italie	En cours	
Japon	Oui	Celle de l'AMM
Suisse	En cours	
Australie	En cours	

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude CASPIAN, une étude de phase III randomisée, ouverte, qui a comparé le durvalumab en association avec le protocole carboplatine + étoposide, par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule, chez des patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) étendu non préalablement traité par chimiothérapie.

Les données issues de l'ATU de cohorte sont disponibles et présentées au chapitre 7.4.1 (Chapitre « Données d'utilisation »).

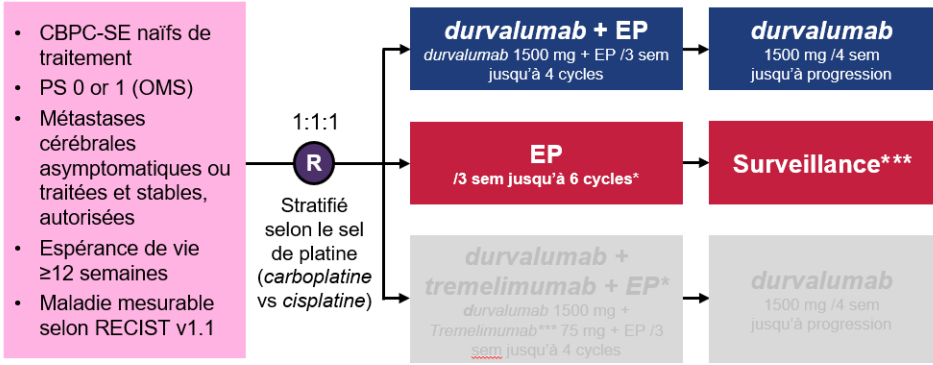
D'autres données d'utilisation (ESME et EAP) ont été fournis et sont présentées aux chapitres 7.4.2 et 7.4.3 (Chapitre « Données d'utilisation »). Ces données sont de nature purement descriptive.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Etude CASPIAN

Référence	<b>Etude CASPIAN</b> Paz-Ares L <i>et al.</i> Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2019;394:1929-39.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03043872
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de l'étude CASPIAN était de démontrer la supériorité de l'association durvalumab + étoposide + sels de platine (carboplatine ou cisplatine), suivi d'un traitement d'entretien par le durvalumab en monothérapie (groupe D+EP) et de l'association durvalumab + étoposide + sels de platine (carboplatine ou cisplatine) + trémélimumab (groupe D+T+EP), par rapport à l'association étoposide + sels de platine (carboplatine ou cisplatine) (groupe EP), en termes de survie globale (SG).

	<p><b>Le groupe durvalumab + trémélimumab + étoposide + sels de platine EP (D+T+EP) incluant un produit anti-CTLA4 hors-AMM (trémélimumab) ne sera pas détaillé. Seuls les résultats de la comparaison des groupes D+EP et EP seront détaillés ci-après.</b></p>
<b>Type de l'étude</b>	<p>Etude phase III, de supériorité, randomisée, multicentrique, ouverte, en groupes parallèles, ayant comparé l'association <i>durvalumab ± trémélimumab</i> à une chimiothérapie associant étoposide et un sel de platine (carboplatine ou cisplatine, au choix de l'investigateur), par rapport à la chimiothérapie seule pour le traitement de première ligne des patients atteints de cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE).</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur le sel de platine prévu au cycle 1 (carboplatine ou cisplatine).</p> <p><i>A noter qu'il n'y a pas eu de stratifications selon le score ECOG et la présence ou non de métastases cérébrales.</i></p>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Début du recrutement (1<sup>ère</sup> patient inclus) : 27 mars 2017</p> <p>Date d'extraction de la base pour l'analyse intermédiaire : 26 Avril 2019 (devenue analyse finale du groupe D+EP)</p> <p>Date d'extraction de la base pour l'analyse de suivi du groupe D+EP et l'analyse finale du groupe D+T+EP : 03 Mars 2020</p> <p>Étude conduite dans 209 centres dans 23 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 15 patients).</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 18 ans au moment de la pré-inclusion (≥ 20 ans au Japon).</li> <li>- CBPC documenté histologiquement ou cytologiquement.</li> <li>- CBPC à un stade étendu, de stade IV (American Joint Committee [7e édition], [Tout T, tout N, M1 a/b]), ou T3-4 en raison de multiples nodules pulmonaires trop étendus ou dont le volume tumoral/ganglionnaire est trop important pour permettre une irradiation tolérable.</li> <li>- <b>Métastases cérébrales</b>, asymptomatiques ou ayant été traitées et stables. Les patients devaient être sans cortico-stéroïdes ni anticonvulsivants pendant au moins 1 mois avant le début du traitement de l'étude. En cas de suspicion de métastases cérébrales au moment de la pré-inclusion, un scanner/IRM cérébral devait être réalisé avant toute inclusion.</li> <li>- Espérance de vie ≥ 12 semaines au jour 1.</li> <li>- <b>Statut de performance ECOG de 0 ou 1</b>, à l'inclusion.</li> <li>- Au moins une lésion, non irradiée, qui pouvait être mesurée avec précision par scanner ou imagerie par IRM, ayant une taille ≥ 10 mm dans son diamètre le plus long à l'inclusion (à l'exception des ganglions lymphatiques qui devaient avoir un axe court ≥ 15 mm) et permettant des mesures répétées conformément aux directives RECIST 1.1.</li> <li>- Patients pouvant recevoir une chimiothérapie à base de platine en traitement de première ligne de leur CBPC-SE. Chimiothérapie constituée de carboplatine ou de cisplatine en association à de l'étoposide.</li> <li>- Aucune exposition préalable à une immunothérapie (à l'exclusion des vaccins anticancéreux thérapeutiques).</li> <li>- Fonctionnement adéquat des organes vitaux et de la moelle osseuse.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de radiothérapie thoracique avant un traitement systémique ou radiothérapie thoracique programmée de consolidation. Une radiothérapie extra-thoracique à des fins palliatives (par exemple pour métastases osseuses) était autorisée mais devait être terminée avant la première administration du médicament à l'étude.</li> <li>- Chimiothérapie, prise d'un médicament en développement, thérapie biologique ou hormonale concomitante pour le traitement du cancer. L'utilisation concomitante d'une thérapie hormonale pour des affections non liées au cancer (par exemple, hormonothérapie de substitution) était acceptée.</li> <li>- Intervention chirurgicale majeure (telle que définie par l'investigateur) dans les 28 jours précédant la première administration du produit de l'étude (la chirurgie locale de lésions isolées dans un but palliatif était acceptée).</li> <li>- Syndrome paranéoplasique (SNP) de nature auto-immune, nécessitant un traitement systémique (stéroïdes systémiques ou agents immunosuppresseurs) ou symptomatologie suggérant une aggravation du SNP.</li> <li>- Maladies auto-immunes ou inflammatoires antérieures (documentées) ou actives avec des exceptions telles que l'hypothyroïdie stable.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents d'autres affections malignes primitives (avec des exceptions telles que le cancer cutané non mélanomateux ou un carcinome in situ adéquatement traités et sans signe de présence de la maladie), de greffe allogénique, d'immunodéficience primaire active.</li> <li>- Antécédent de carcinomatose leptoméningée.</li> <li>- Infection active (tuberculose, hépatite B ou C, VIH etc...)</li> <li>- Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose de durvalumab ou de trémélimumab avec des exceptions</li> <li>- Vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose de traitement de l'étude.</li> <li>- Patientes enceintes ou allaitantes ou patients non disposés à utiliser une méthode de contraception efficace entre la sélection et jusqu'à 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie ou 180 jours après la dernière dose de l'association durvalumab + trémélimumab.</li> <li>- Allergie, contre-indication ou hypersensibilité connue au durvalumab, au trémélimumab, à l'étoposide, au carboplatine, cisplatine, ou à leurs excipients.</li> <li>- Randomisation ou traitement antérieur dans un essai clinique antérieur sur le durvalumab et/ou le trémélimumab, quel que soit le groupe de traitement dans lequel le patient avait été randomisé</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	 <p><b>Doses :</b>  EP : Etoposide [80-100 mg/m<sup>2</sup>] associé à carboplatine [ASC 5-6] ou cisplatine [75-80 mg/m<sup>2</sup>]  ICP : Irradiation Cérébrale Prophylactique  * 2 cycles additionnels des EP (aux semaines 12 et 15) pouvaient être administrés à la discrétion de l'investigateur, si cliniquement indiqué.  ** Une ICP était autorisée à la discrétion de l'investigateur, si cliniquement indiquée.  *** Dose additionnelle de <i>tremelimumab</i> à une dose de 75mg à la semaine 16</p> <p>L'évaluation des tumeurs à l'aide des critères RECIST 1.1 a été effectuée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lors de la pré-inclusion (mesure de référence),</li> <li>- à la semaine 6 ± 1 semaine (entre les cycles 2 et 3),</li> <li>- à la semaine 12 ± 1 semaine</li> <li>- toutes les 8 semaines ± 1 semaine jusqu'à la progression définie selon les critères RECIST 1.1.</li> </ul> <p>Tous les patients devaient, dans la mesure du possible, avoir un scanner de suivi après la progression initiale.</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir :</p> <p><b>Groupe durvalumab + étoposide + sels de platine (D+ EP) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Induction : durvalumab 1500 mg à J1 en perfusion IV + étoposide [80-100 mg/m<sup>2</sup>] à J1, J2, J3 en association soit au carboplatine [ASC 5-6] soit au cisplatine [75-80 mg/m<sup>2</sup>] à J1, toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cycles en perfusion IV,</li> <li>- Entretien : durvalumab 1500 mg en monothérapie, toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</li> </ul> <p><b>Groupe étoposide + sels de platine (EP) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Induction : étoposide [80-100 mg/m<sup>2</sup>] à J1, J2, J3 en association soit au carboplatine [ASC 5-6] soit au cisplatine [75-80 mg/m<sup>2</sup>] à J1 toutes les 3 semaines <b>jusqu'à 6 cycles (en tenant compte des 2 cures additionnelles d'EP semaines 12 et 15 qui pouvaient être administrées selon le jugement de l'investigateur si indiqué cliniquement).</b></li> </ul>

	<p>- Entretien : surveillance de la maladie.</p> <p><b>Groupe durvalumab + tréméliumab + étoposide + sels de platine EP (D+T+EP)</b>  <b>Ce groupe incluant un produit hors-AMM (tréméliumab) ne sera pas détaillé.</b></p> <p><u>Traitements concomitants</u> : L'irradiation cérébrale prophylactique (ICP) n'a pas été autorisée dans les groupes durvalumab + EP et durvalumab + tréméliumab + EP en raison des effets inconnus de l'association de l'irradiation cérébrale prophylactique avec les immunothérapies. Elle était autorisée dans le groupe EP si elle était cliniquement indiquée, selon le jugement de l'investigateur.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Survie globale (SG)</b> définie par le délai entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause dans les groupes D+EP versus EP et D+T+EP versus EP.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était :</u>  <b>Survie sans progression (SSP)</b> évaluée par l'investigateur et définie par le temps entre la randomisation et la progression objective selon les critères RECIST 1.1 ou le décès quel qu'en soit la cause.</p> <p><u>Les autres critères de jugement secondaires exploratoires de l'étude étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Taux de réponse objective (TRO)</b> évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST et définie par le nombre (pourcentage) de patients ayant au moins une visite avec une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP).</li> <li>- <b>Taux de survie sans progression</b> évalué par l'investigateur aux mois 6 et 12, selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- <b>Taux de survie globale</b> à 18 mois.</li> <li>- <b>Variation par rapport à l'inclusion de 5 symptômes majeurs</b> tels que mesurés par les échelles de qualité de vie : toux, dyspnée, douleurs thoraciques (EORTC QLQ-LC13), fatigue et perte d'appétit (EORTC QLQ-C30),</li> <li>- <b>Temps jusqu'à la détérioration</b> sur les échelles EORTC QLQC30 and QLQ-LC13</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 795 patients répartis dans les trois groupes de traitement, et a été calculé selon les hypothèses décrites ci-dessous : Avec cette taille d'échantillon, en faisant l'hypothèse d'un HR moyen de 0,69, l'étude aurait une puissance de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 96% pour démontrer une différence statistiquement significative pour la comparaison D + EP versus EP, avec un niveau de significativité bilatéral global de 4% (3,57% pour l'analyse finale).</li> <li>- 89% pour démontrer une différence statistiquement significative pour la comparaison D+T+EP versus EP, avec un niveau de significativité bilatéral global de 1% (0,093% pour l'analyse finale).</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des données</u>  Concernant la SG, l'analyse intermédiaire de la SG était prévue après la survenue d'environ 318 décès cumulés dans les groupes D + EP et EP (maturité 60%) et 318 décès dans les groupes D + T + EP et EP (maturité 60%).  L'analyse principale de la SG était prévue après la survenue d'environ 425 décès cumulés dans les groupes D + EP et EP (maturité 80%) d'un côté et 425 décès dans les groupes D + T + EP et EP (maturité 80%).</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u>  Les analyses principales (SG) et les analyses secondaires sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (SSP), évaluées par les investigateurs selon les critères RECIST 1.1, ont été réalisées à l'aide d'un test de Log-rank stratifié, ajusté sur le critère de stratification de la randomisation (sel de platine).</p> <p><u>Contrôle du risque alpha :</u>  L'étude a été conçue afin de réaliser une analyse intermédiaire et une analyse finale et permettre un contrôle du risque alpha global bilatéral de 0,05 pour l'ensemble des analyses.  Afin de contrôler le risque alpha dû à l'analyse intermédiaire la méthode de Lan de Mets a été utilisée.</p>

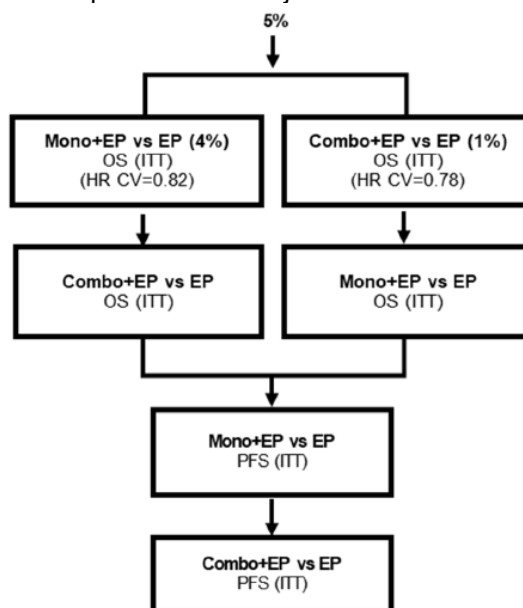
Pour les analyses principales portant sur la SG, le risque alpha global a été réparti entre les deux comparaisons comme illustré ci-dessous :

- 0,04 pour la comparaison D+EP *versus* EP
- 0,01 pour la comparaison D+T+EP *versus* EP.

Un recyclage du risque alpha a été prévu pour ces deux comparaisons de la SG. Si, pour l'une de ces deux comparaisons, l'hypothèse nulle était rejetée, alors le risque alpha de cette comparaison était recyclé vers l'autre comparaison qui pouvait ainsi être testée avec un risque alpha global de 0,05.

La séquence des tests a été hiérarchisée et a débuté par les deux comparaisons du critère de jugement principal : comparaison de la SG de D+EP *versus* EP, d'une part, et de D+T+EP *versus* EP, d'autre part.

Si les résultats des tests portant sur la SG étaient tous les deux statistiquement significatifs alors la SSP pouvait être testée pour le groupe D+EP et EP (au risque alpha de 0,05, recyclé de l'analyse de la SG). En revanche, si un seul des résultats des tests portant sur la SG était significatif (et ce malgré la réallocation possible du risque alpha tel que décrit dans la figure ci-dessous), ceci mettait fin à la séquence hiérarchisée et la SSP ne pouvait faire l'objet d'un test.



Mono + EP vs EP = comparaison de D + EP vs EP  
Combo + EP vs EP = comparaison de D + T + EP vs EP

#### Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes planifiées ont été réalisées basés sur les facteurs de stratification et sur des caractéristiques démographiques, régionales, prise de carboplatine ou de cisplatine, et caractéristiques de la maladie. Aucun ajustement n'a été réalisé pour la multiplicité de ces analyses en sous-groupes.

#### Population d'analyse

**Population FAS = population ITT**, la population FAS a inclus tous les patients randomisés selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu). La population FAS a été utilisée pour toutes les analyses d'efficacité (y compris les PRO).

**Population de tolérance** : la population de tolérance comprenait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une administration du traitement de l'étude.

#### Principaux amendements au protocole

Il y a eu quatre amendements apportés à la version initiale du protocole. Parmi les principales modifications on notera que :

- L'amendement n°2 du 23 juillet 2018 a notamment changé l'objectif principal en ajoutant l'évaluation de l'efficacité du traitement durvalumab + tremelimumab + EP par rapport à EP en termes de SG, l'évaluation de l'efficacité du traitement durvalumab + EP par rapport à EP en termes de SG et l'évaluation de l'efficacité du traitement durvalumab + EP par rapport à EP en termes de SSP et à retirer les références aux critères irRECIST.

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>- L'amendement n°3 du 29 octobre 2018 a changé l'objectif principal par l'évaluation de l'efficacité du traitement durvalumab + EP par rapport à EP en termes de SG et l'évaluation de l'efficacité du traitement durvalumab + EP par rapport à EP en termes de SSP et la mise à jour de la procédure de contrôle des tests multiple et du plan de l'analyse intermédiaire avec un regroupement des analyses intermédiaires de SG 1 et 2 en une seule analyse à 60% de maturité et une maturité pour l'analyse finale augmentée à 80%.</li><li>- L'amendement n°4 du 29 novembre 2018 a notamment mis à jour la procédure de contrôle des tests multiples avec une nouvelle répartition du risque <math>\alpha</math> : 0,04 pour la monothérapie (D) et 0,01 pour la thérapie combinée (D+T).</li></ul> |
|--|--|

## **Résultats :**

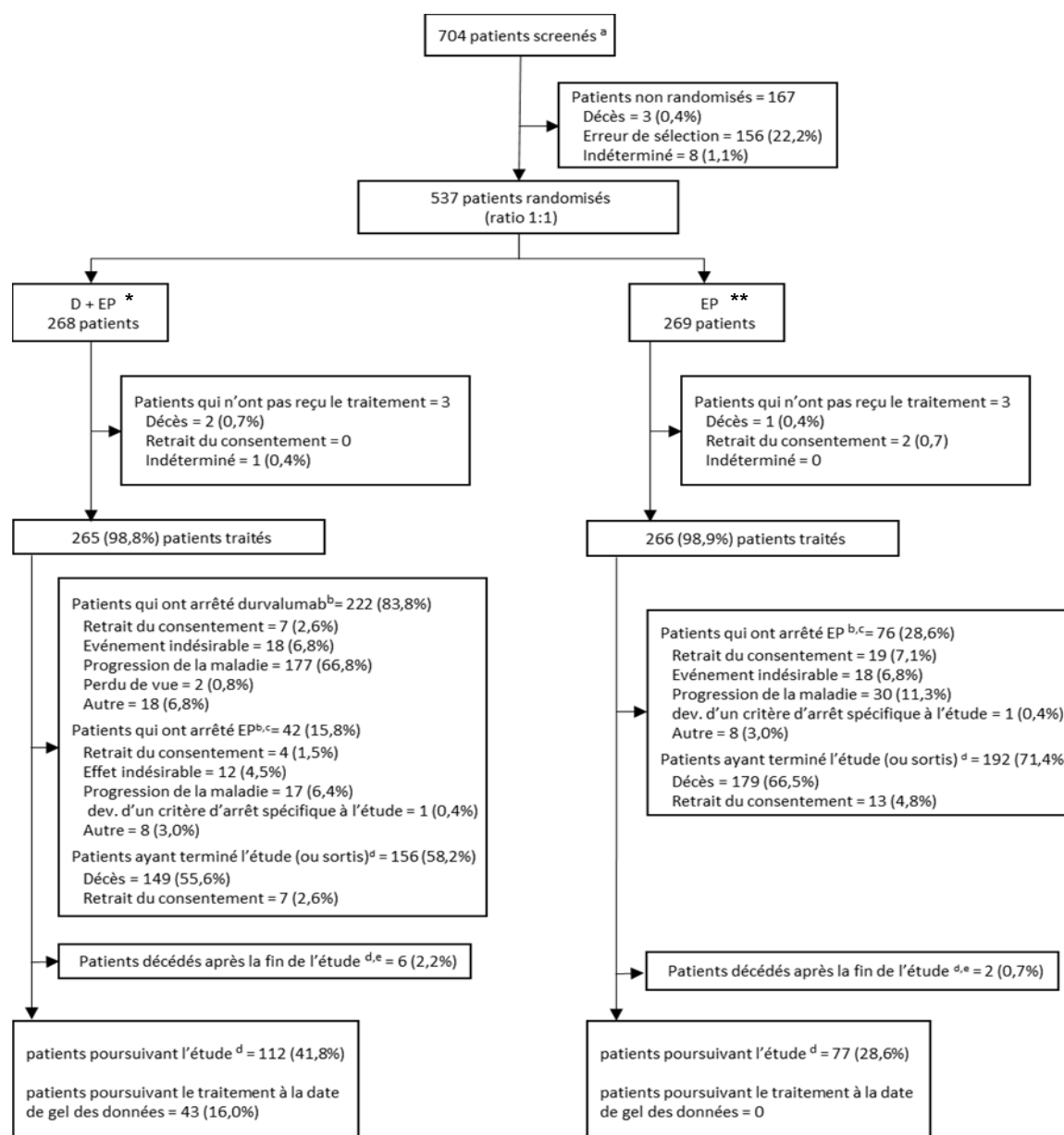
### **► Effectifs**

Au total, 805 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir :

- groupe D + EP : durvalumab (D) et étoposide + sel de platine (carboplatine ou cisplatine) - (EP) : n=268 patients ;
- groupe D+ T+ EP : durvalumab (D) + trémélimumab (T, hors-AMM) + EP : n=268 patients ;
- groupe EP : n= 269 patients.

La figure ci-dessous présente la répartition des patients ainsi que les arrêts de traitement à l'exception du groupe D+T+EP comportant un traitement hors-AMM.

Figure : répartition des patients dans l'étude CASPIAN



<sup>a</sup> Patients ayant donné leur consentement éclairé. Tout patient re-sélectionné n'a été comptabilisé qu'une seule fois.

<sup>b</sup> Les pourcentages ont été calculés à partir du nombre de patients qui ont reçu le traitement.

<sup>c</sup> Un patient est considéré comme ayant arrêté EP lorsque toutes les molécules ont été arrêtées. Si différentes raisons sont collectées, la dernière raison d'arrêt par date est sélectionnée.

<sup>d</sup> Les pourcentages sont calculés à partir du nombre de patients qui ont été randomisés

<sup>e</sup> Obtenu à partir de données publiques ou du suivi de la survie

\* les patients du groupe D+EP ont été traités par : D+EP pendant 4 cycles puis par D en entretien jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

\*\* les patients du groupe EP ont reçus entre 4 à 6 cycles maximum d'EP.

## Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La population incluse dans l'étude CASPIAN était en majorité des hommes (69,6 %), avec un âge médian de 63 ans, d'origine caucasienne dans environ 80 % des cas, et un score de performance ECOG de 0 pour 35,2% et de 1 pour 64,8 % d'entre eux. Il s'agissait pour la majorité (93 %) de fumeurs (45,8%) ou d'anciens fumeurs (47,3%).

Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient atteints d'un carcinome bronchique à petites cellules à un stade avancé, avec des métastases cérébrales présentes pour environ 10% de la population incluse et pour environ 39% avec des métastases hépatiques présentes.



Au total, 90,3% des patients avaient été diagnostiqués au stade étendu IV et 9,7% des patients avec un stade III/IIIA/B.

A noter que la positivité du récepteur PD-L1 n'était pas un critère d'inclusion et n'est pas une caractéristique connue à l'inclusion.

La majorité des patients de l'étude ont été traités par le carboplatine (78% dans les groupes D+EP et EP), et 24,5% et 25,0% dans les groupes D+EP et EP respectivement ont reçu du cisplatine.

Dans les deux groupes plus de 80% des patients ont reçu au moins 4 cycles d'EP. Dans le groupe EP, les patients avaient la possibilité de recevoir jusqu'à deux cycles additionnels de façon optionnelle. Au total, une majorité de patients a reçu un ou deux cycles additionnels optionnels (62,8% et 56,8% des patients ont reçu respectivement au moins 5 et 6 cycles). **Les patients du groupe EP ont reçu pour 7,8% d'entre eux, une irradiation cérébrale prophylactique.**

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CASPIAN**

	D + EP n = 268	EP n = 269	Total N=537
<b>Age</b>			
Moyenne (ET)	62,4 (8,12)	62,4 (8,32)	62,4 (8,22)
Médiane (min - max)	62 (28 – 82)	63 (35 – 82)	63,0 (28-82)
<b>Age, par groupe n (%)</b>			
<50 ans	10 (3,7)	20 (7,4)	30 (5,6)
≥50 - <65 ans	157 (58,6)	137 (50,9)	294 (54,7)
≥65 - <75 ans	82 (30,6)	90 (33,5)	172 (32,0)
≥75 ans	19 (7,1)	22 (8,2)	41 (7,6)
<b>Sexe, nombre (%)</b>			
Masculin	190 (70,9)	184 (68,4)	374 (69,6)
Féminin	78 (29,1)	85 (31,6)	163 (30,4)
<b>Origine ethnique</b>			
Caucasiens	229 (85,4)	221 (82,2)	450 (83,8)
Asiatiques	2 (0,7)	3 (1,1)	5 (0,9)
Autres	36 (13,4)	42 (15,6)	78 (14,5)
Manquant	1 (0,4)	2 (0,7)	3 (0,6)
<b>Score ECOG</b>			
0	99 (36,9)	90 (33,5)	189 (35,2)
1	169 (63,1)	179 (66,5)	348 (64,8)
<b>Tabagisme</b>			
Non-fumeur	22 (8,2)	15 (5,6)	37 (6,9)
Ancien fumeur	126 (47)	128 (47,6)	254 (47,3)
Fumeur	120 (44,8)	126 (46,8)	246 (45,8)
<b>Métastases</b>			
Métastases cérébrales à l'inclusion ; nombre (%)	28 (10,4)	27 (10,0)	55 (10,2)
Métastases hépatiques à l'inclusion ; nombre (%)	108 (40,3)	104 (38,7)	112 (39,5)

## ► Critère de jugement principal : survie globale (SG)

### ► Analyse intermédiaire de la SG

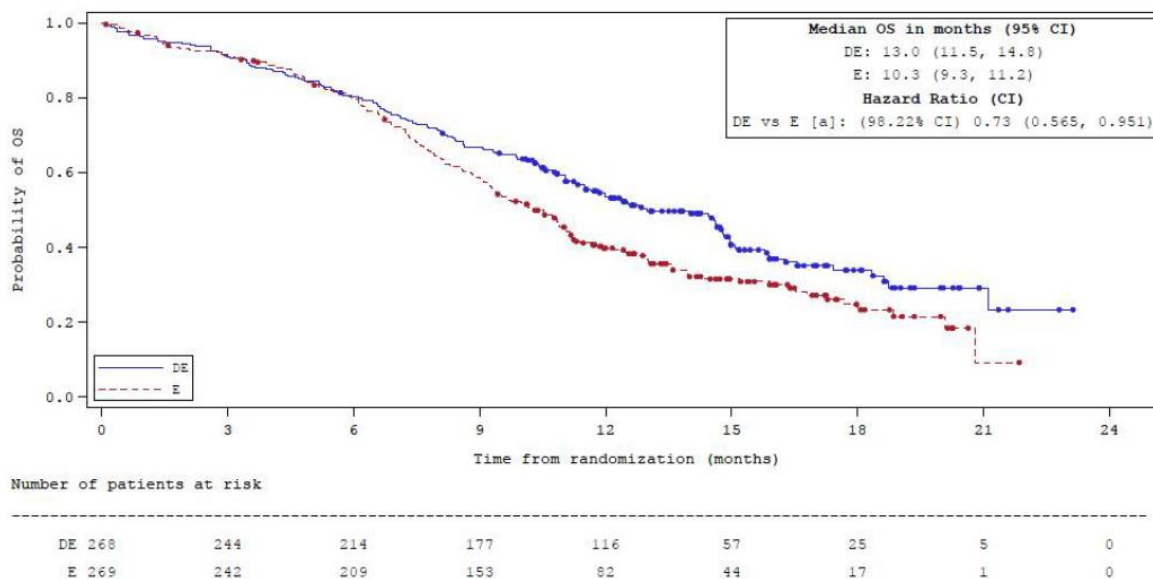
A la date de l'analyse intermédiaire de la survie globale (26 avril 2019) correspondant à un suivi médian de 10,58 mois, un total de 336 décès a été rapporté (soit une maturité des résultats de survie globale de 62,6%) sur les 318 décès attendus, avec 155 décès survenus dans le groupe D+EP et 181 décès survenus dans le groupe EP.

La médiane de survie globale a été de 13,0 mois (IC<sub>95%</sub> [11,5–14,8]) dans le groupe D+EP versus 10,3 mois (IC<sub>95%</sub> [9,3–11,2]) dans le groupe EP, soit un gain en valeur absolue de 2,7 mois en faveur du groupe D+EP, HR = 0,73 ; IC<sub>98,22%</sub> [0,56 ; 0,95] ; p=0,0047 inférieur au niveau de risque pré-spécifié de 0,0178<sup>9</sup> (seuil de significativité estimé selon la fonction de Lan deMets).

<sup>9</sup> A l'analyse intermédiaire comparant la SG entre le bras D+EP et le bras EP, le seuil du risque alpha estimé selon la méthode de Lan De Mets devait être de 0,0178 (pour un alpha global de 4%).

Compte tenu de la différence statistiquement significative ( $p < \text{seuil prédéfini } 0,0178$ ), cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse principale de la survie globale pour le groupe D+EP *versus* EP.

**Figure 1 : Etude CASPIAN - Courbe de Kaplan-Meier de survie globale - population FAS à la date du gel de base au 26/04/2019**



#### - Analyses en sous-groupes de la survie globale

À la date de l'analyse intermédiaire, des analyses en sous-groupes prévues au protocole et exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, ont été réalisées concernant les critères de jugement principaux. Les résultats des analyses en sous-groupes sur la SG dans les groupes D+EP et EP, sont présentés à titre informatif en annexe 2.

Les résultats semblent cohérents avec l'effet observé de la SG dans l'ensemble de la population ( $HR < 1$ ). Toutefois il y a une incertitude sur l'estimation du résultat de certains sous-groupes (large intervalle de confiance), liée notamment aux faibles effectifs de ces sous-groupes.

Un test d'interaction a été réalisé sur le facteur de stratification (sel de platine), et aucune interaction n'a été rapportée ( $p = \text{NS}$ ). Il ne semble pas y avoir de lien entre l'effet du traitement et le choix du sel de platine utilisé.

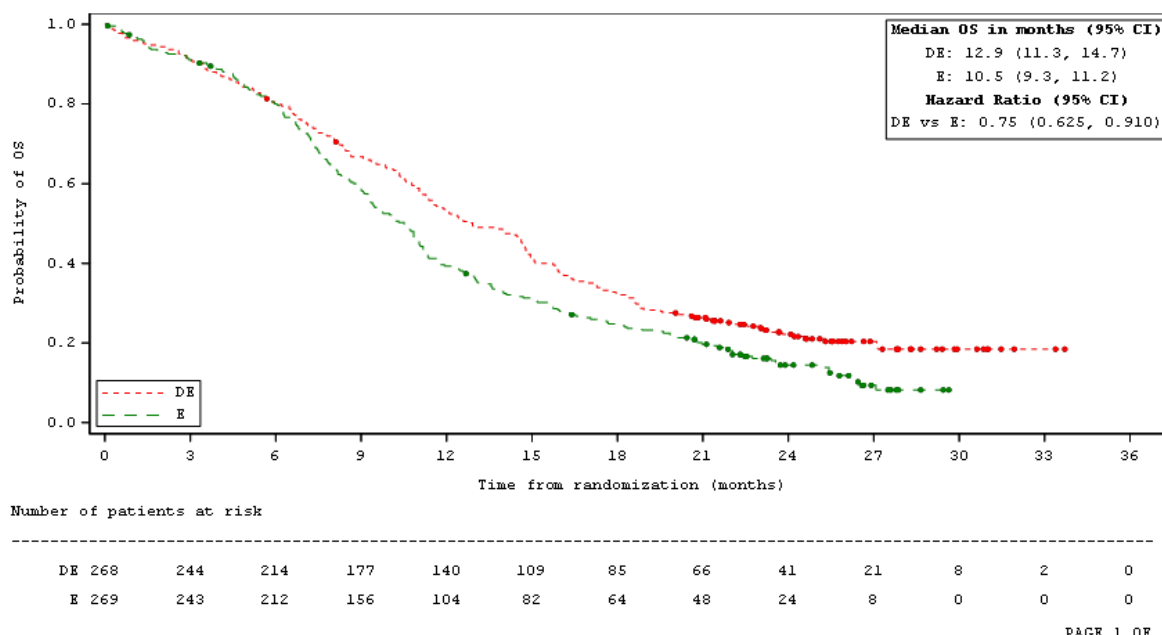
#### ► Analyse finale exploratoire de la SG

A la date de l'analyse finale (03/03/2020), la survie globale dans les groupes D+EP et EP a été actualisée à titre descriptif.

A cette date, au total 441 décès avaient été répertoriés (sur les 425 événements prévus) avec 210 décès dans le groupe D+EP et 231 décès dans le groupe EP et avec un suivi médian de 25,2 mois dans le groupe D+EP et de 23,2 mois dans le groupe EP.

Les résultats ont suggéré la supériorité du groupe D+EP en termes de survie globale avec une médiane de 12,9 mois IC<sub>95%</sub> [11,3-14,7] dans le groupe D+EP versus 10,5 mois IC<sub>95%</sub> [9,3-11,2] dans le groupe EP.

**Figure 2 : Etude CASPIAN - Courbe de Kaplan-Meier de survie globale - population FAS à la date du gel de base au 03/03/2020**



Afin de pouvoir être en mesure de poursuivre la séquence hiérarchique, les résultats de SG devaient être aussi significatifs pour la comparaison entre les groupes D+T+EP (hors-AMM) et EP. Dans la mesure où le nombre d'événements attendus pour autoriser l'analyse entre les groupes D+T+EP et EP n'était pas atteint à la date de l'analyse intermédiaire (26/04/2019), la comparaison entre ces 2 groupes n'a pas été réalisée et l'étude a été poursuivie, comme prévu dans le protocole, jusqu'à l'analyse finale de la SG.

A l'analyse finale (03/03/2020), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de SG entre les groupes D + T + EP et EP, HR= 0,82 ; IC<sub>95%</sub> [0,677, 1,0029] ; p=NS.

#### ► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie sans progression (SSP)

Conformément au plan d'analyse statistique des données, en l'absence de démonstration d'une différence significative sur la comparaison de la SG entre les groupes D + T + EP et EP à l'analyse finale (03/03/2020), **ce critère n'a pas fait l'objet d'un test statistique (données descriptives) et aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats ci-après.**

#### ► Analyse intermédiaire et finale exploratoire de la SSP

A titre informatif, à la date de l'analyse intermédiaire (26/04/2019), un total de 459 événements pour la survie sans progression nombre (progression ou décès) étaient survenus. La médiane de survie sans progression a été de 5,1 mois dans le groupe D+EP et de 5,4 mois dans le groupe EP.

A la date de l'analyse finale (03/03/2020), un total de 470 événements étaient survenus, la médiane de survie sans progression était de 5,1 mois dans le groupe D+EP et de 5,4 mois dans le groupe EP.

#### ► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, les critères secondaires d'efficacité ne peuvent être considérés autrement que de manière exploratoire.

**Le taux de réponse objective (TRO) non confirmée (prévu au protocole) :** suggère une proportion de patients avec une réponse objective dans le groupe D+EP de 79,5% et de 70,3% dans le groupe EP.

**Taux de survie globale à 18 mois :** les résultats suggèrent un taux de survie globale de 33,9% ; IC<sub>95%</sub> [26,9 ; 41,0] dans le groupe D+ EP et 24,7% ; IC<sub>95%</sub> [18,4 ; 31,6] dans le groupe EP.

## ► Traitements reçus après arrêt du traitement de l'étude

Plus de 40 % des patients, dans les deux groupes, ont reçu un autre traitement après l'arrêt du traitement de l'étude, 123 patients (45,9%) dans le groupe D+EP et 125 patients (46,5%) dans le groupe EP. Le traitement le plus prescrit était une chimiothérapie, en proportion similaire entre les groupes de traitement (44,8% dans le groupe D+EP et 43,9% dans le groupe EP). Parmi eux, 23,5% avait reçu une monothérapie dans le groupe D+EP vs. 26,8% dans le groupe EP et 22% une bithérapie à base de sel de platine dans le groupe D+EP vs. 18,6% dans le groupe EP. Parmi ces patients ayant reçu un autre traitement après l'arrêt du traitement de l'étude en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, 100 patients (18,6%) ont reçu un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne (19% vs. 18,2%) et 28 patients (5,2%) ont reçu un traitement de plus de 3 lignes (5,6% vs. 4,8%). **Au total, 29,5% des patients dans le groupe D+EP vs. 41,6% dans le groupe EP ont été traités par radiothérapie après arrêt du traitement de l'étude, principalement cérébrale (20,5% vs. 21,2%) et thoracique (7,5% vs. 17,5%).**

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CASPIAN à l'aide d'un questionnaire générique du cancer (EORTC QLQ-C30) et d'un questionnaire spécifique du cancer bronchique (EORTC QLQ-LC13) en tant que critère de jugement secondaire non hiérarchisé.

Dans la mesure où cette étude a été réalisée en ouvert et qu'aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude clinique CASPIAN

#### ► Données issues de l'analyse réalisée au 03/03/2020

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) tous grades confondus a été de 98,1% dans le groupe durvalumab + EP et de 97% dans le groupe EP.

Les principaux événements indésirables les plus fréquents ( $\geq 15\%$ ) dans au moins un des deux groupes durvalumab + EP et EP, ont été : neutropénie (41,9% versus 46,6%), anémie (38,5% vs. 47,0%), nausée (33,6% vs. 33,5%), alopecie (31,7% vs. 34,2%), perte d'appétit (18,1% vs. 17,3%), constipation (17,0% vs. 19,2%), thrombocytopenie (15,5% vs. 19,9%), fatigue (18,1% vs. 16,9%), asthénie (15,8% vs. 15,0%), vomissements (14,7% vs. 16,5%) et leucopénie (15,1% vs. 12,0%).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents (avec  $\geq 5\%$  de différence entre les groupes durvalumab + EP et EP) ont été rapportés : hyperthyroïdie (10,2 % versus 0,4 % des patients), hypothyroïdie (9,4 % versus 1,5 %), toux (13,2% versus 7,1 %), hyponatrémie (9,8 % versus 4,5 %) et anémie (38,5% versus 47,0%).

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été similaire dans le groupe durvalumab + EP (10,2%) et le groupe EP (9,4%). Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement rapportés chez  $\geq 2$  patients dans les groupes durvalumab + EP et EP étaient : une atteinte rénale aigüe (1,1% versus 1,5%), une thrombocytopenie (0% versus 1,1%) une neutropénie (0,4% versus 0,8%), une mort subite (0,8% versus 0,4%) et surdité (0% versus 0,8%).

La fréquence des EI de grades 3 ou 4 a été similaire dans les deux groupes, soit de 62,3% dans le groupe durvalumab +EP et de 62,8% dans le groupe EP. Les plus fréquents (rapportés chez plus de 5% des patients dans un des groupes) ont été (durvalumab + EP vs. EP) : neutropénie (24,2% versus 33,1%), anémie (9,1% versus 18%), thrombocytopenie (5,7% versus 9,4%), leucopénie (6,4% versus 5,3%), neutropénie fébrile (5,3% versus 6,4%), diminution du nombre de neutrophile (6,4% versus 6,4%).

La fréquence des EI graves a été de 32,1% dans le groupe durvalumab + EP et de 36,5% dans le groupe EP ; les plus fréquents ( $> 2\%$  des patients dans un des groupes) ont été : neutropénie fébrile

(4,5% versus 4,5%), pneumonie (2,3% versus 3,4%), anémie (1,9% versus 4,5 %) et thrombocytopenie (0,4 % et 3,4 %), neutropénie (0,8% versus 2,6%),

Des EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez 4,9 % des patients du groupe D + EP (13 patients) et 5,6 % des patients du groupe EP (15 patients).

Parmi les 6 EI ayant conduit aux décès considérés comme liés au traitement du groupe D + EP : 4 ont été considérés comme liés à la chimiothérapie (déshydratation, sepsis, pancytopenie à l'association EP et arrêt cardiaque au cisplatine) et les 2 autres cas sont 1 cas d'hépatite et 1 cas de pneumopathie interstitielle diffuse.

#### Événements indésirables immuno-médiés et d'intérêt particulier :

Des EI immuno-médiés<sup>10</sup> ont été rapportés chez 53 patients (20%) du groupe D+EP, dont 4,9% (13 patients) de grade 3 ou 4 versus 9 patients (3,4%) du groupe EP. Dans le groupe D+EP, deux EI immuno-médiés ont conduit au décès des patients (hépatite et pneumopathie interstitielle diffuse) dont 1 décès considéré comme lié au traitement par durvalumab (pneumopathie interstitielle diffuse). Les EI immuno-médiés les plus fréquents (incidence > 1% dans le groupe durvalumab + EP) ont été : hypothyroïdie 24 (9,1%) patients, hyperthyroïdie 14 (5,3%), pneumopathie inflammatoire 7 (2,6) patients, hépatite 7 (2,6%) patients, dermatite/rash cutané 5 (1,9%) patients, diarrhée/colite 5 (1,9%) patients, thyroïdite 4 (1,5%) patients, diabète de type 1 4 (1,5%) patients.

Les EI d'intérêt particulier / potentiels ont été rapportés chez 141 patients (53,2%) du groupe durvalumab +EP, dont 30 (11,3%) de grade 3 ou 4 versus 104 (39,1%) dans le groupe EP, dont 15 (5,6%) de grade 3 ou 4.

Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par durvalumab 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (ADA) était évaluable, aucun patient n'a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement.

**Tableau : Etude CASPIAN – Résumé des événements indésirables (EI) – Population de tolérance.**

	D + EP n = 265		EP n = 266	
	N	%	N	%
Tout EI	260	98,1	258	97,0
EI de grade 3 ou 4	165	62,3	167	62,8
EI conduisant au décès	13	4,9	15	5,6
EI graves	85	32,1	97	36,5
EI conduisant à l'arrêt des traitements à l'étude	27	10,2	25	9,4
EI conduisant à l'interruption ou au report des traitements à l'étude	111	41,9	100	37,6

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

IMFINZI (durvalumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date 2019

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumopathie immunomédiée / pneumopathie interstitielle</li> <li>- Hépatite immuno-médiée</li> <li>- Colite ou diarrhée immunomédiée</li> <li>- Hypothyroïdie immunomédiée</li> <li>- Hyperthyroïdie immunomédiée</li> <li>- Thyroïdite immune-médiée*</li> <li>- Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme</li> <li>- Diabète de type 1 immuno-médié</li> <li>- Néphrite immuno-médiée</li> <li>- Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée</li> <li>- Myocardite immuno-médiée</li> <li>- Myosite/ Polymyosite immuno-médiée</li> </ul>
--------------------------------------	---

<sup>10</sup> Dans l'étude, pour les EI d'intérêt potentiel, les investigateurs n'avaient la possibilité de sélectionner « événement immunomédié » que pour les patients du groupe D + EP (dans le groupe EP, les EI d'intérêt potentiel ne pouvaient donc pas être considérés comme des EI immunomédiés).

	- Réactions liées à la perfusion
	- Pancréatite immune-médiée
<b>Risques importants potentiels</b>	- Autres réactions indésirables immuno-médiées (myasthenia gravis, syndrome de Guillain-Barré,...)
<b>Informations manquantes</b>	- Sans objet

\*Risque ajouté par rapport au précédent PGR

Le PGR prévoit également des mesures additionnelles de minimisation des risques immunologiques (brochure d'information destinée aux professionnels de santé et carte d'alerte patient).

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance PSUR/PBRER a été fourni couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2019 au 30 avril 2020.

Au total, 9641 patients ont été exposés au durvalumab au cours de développements cliniques dans différents cancers, à différents stades, et lignes de traitement et le nombre de patients exposés au durvalumab après autorisation de marché sur la période (1<sup>er</sup> novembre 2019 au 30 avril 2020), est estimé à 8 853 patients-années

A la demande des autorités (suisses) plusieurs événements sont sous surveillance rapprochée : uvéite, méningoencéphalite, encéphalite, et le rejet de greffe d'organe solide.

En mai 2020, le PRAC a décidé d'ajouter dans le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI les événements indésirables immuno-médiés suivants : « méningite non-infectieuse », « encéphalite », et « syndrome de Guillain-Barré »

Sur cette période, deux nouveaux signaux ont été identifiés : « thrombocytopenie immune » et « pancréatite ».

Il est également rapporté que durant la période du 1<sup>er</sup> mai 2019 au 31 octobre 2019, deux nouveaux effets indésirables ont été identifiés et rajoutés au Core Data Sheet (CDS) de Durvalumab : « pemphigoïde » et « myasthénie grave ». Ces deux effets indésirables ont été ajoutés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI 50 mg/ml solution pour perfusion.

### 7.3.4 Données issues du RCP

Depuis l'évaluation d'IMFINZI (durvalumab) dans le traitement du CBNPC en Février 2019 par la Commission de la Transparence, les effets indésirables suivants : myasthénie grave, pemphigoïde et encéphalopathies, ont été ajoutés au RCP.

#### « 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

[...]

La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopenie (21,1 %) et leucopenie (20,0 %).

[...]

##### Description des effets indésirables sélectionnés

IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études,

IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 4.4.

## 07.4 Données d'utilisation

### 7.4.1 Données d'utilisation issues des ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation)

Durvalumab 50 mg/ml a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte depuis le 10 mars 2020 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Suite à l'octroi de l'extension d'indication par procédure centralisée dans une indication AMM identique à celle de l'ATUc, cette ATUc a pris fin le 30/09/2020.

En date du 30 septembre 2020, sur 51 demandes, 47 patients ont été inclus dans l'ATUc et 4 patients ont été refusés). Parmi les 47 patients inclus dans l'ATUc, 43 ont été considérés comme exposés au traitement.

En termes de suivi de traitement, à la date du 30 septembre, au moins une fiche de suivi médical était disponible pour 49% (23/47) des patients (allant du cycle 1 au cycle 7 d'IMFINZI). Un arrêt du traitement a été notifié pour 5 patients. La durée médiane de suivi sous traitement chez ces patients était de 2,5 mois, avec un recul maximum de 5,8 mois. Ainsi, les données de suivi présentées ci-après concernent uniquement 23 patients.

#### Données rapportées (du 13 mars 2020 au 30 septembre 2020) n=23 patients

Parmi les 23/47 patients dont les données de suivi sont disponibles et qui ont été traités par IMFINZI (durvalumab) dans le cadre de l'ATUc, selon les cycles (1 à 7 cycles), 21 à 30% des patients étaient traités en association au cisplatine + étoposide, et 70 à 79% étaient traités en association au carboplatine + étoposide. Les délais médians entre chaque cycle étaient de 21 ou 28 jours, selon la phase du traitement.

Au total, sur la période du 13 mars 2020 au 30 septembre 2020, 5 patients ont arrêté le traitement par IMFINZI (durvalumab), dont deux patients étaient en progression et 1 patient était en réponse partielle. Les motifs d'arrêt rapportés étaient : 1 cas de progression de la maladie, 2 cas de décès, 1 cas de reclassement en stade III (1 patient), 1 cas de survenue d'événement indésirable (pneumocystose).

Au final, au cours de cette période, 23 patients ont eu au moins un événement indésirable (58 EI). Parmi ces patients, 5 patients ont eu un événement indésirable (EI) qui a été considéré comme lié à l'administration du durvalumab. Il s'agissait de 4 EI non graves (1 cas de TSH augmentée, 1 cas de ALAT augmentée, 1 cas d'asthénie et 1 cas de gamma GT augmentée) et 1 EI grave avec une neutropénie fébrile d'évolution fatale.

### 7.4.2 Données de l'Early Access Program (EAP)

Un programme d'accès précoce a été conduit pour permettre l'accès au durvalumab en association avec une chimiothérapie par sels de platine (carboplatine ou cisplatine) et étoposide, suivi de durvalumab en monothérapie d'entretien, comme traitement de première ligne pour les patients atteints de CBPC-SE dans 17 pays (à noter que la France ne faisait pas partie de ce programme car l'ATUc de l'extension d'indication était en cours d'évaluation par l'ANSM).

Le premier patient a été traité le 8 novembre 2019. A la date du 28 Août 2020, le programme était actif dans 17 pays et a été fermé dans 4 pays suite à l'obtention de l'AMM.

Ainsi, les données présentées ci-après sont des données descriptives préliminaires.

En date du 28 août 2020, 524 demandes d'admissions dans le programme d'accès précoce ont été reçues dont 465 ont été approuvées pour recevoir le traitement (= 465 patients).

Au total, sur la période du 8 novembre 2019 au 28 Août 2020, ont été rapportés :

- 42 arrêts de traitement (9,03%) pour les raisons suivantes :
  - Progression de la maladie : 17 patients (40%)

- Traitement non instauré : 5 patients (12%)
  - Décès<sup>11</sup> : 7 patients (17%)
  - Raison non communiquée : 9 patients (21%)
  - Switch vers un produit local : 4 patients (10%)
- 5 événements indésirables graves considérés comme liés au traitement (D+EP) : 1 cas d'augmentation de transaminases, 1 cas d'ataxie, 1 cas de neuropathie périphérique sensitive, 1 cas de diminution du nombre de plaquettes et 1 cas de diminution du nombre de neutrophiles.

### 7.4.3 Autres données d'utilisation issues de la base ESME

Une analyse observationnelle réalisée à partir de la base de données « ESME poumon » avec un suivi longitudinal rétrospectif, national, multicentrique, non interventionnel, a porté sur le périmètre de la maladie et la prise en charge actuelle des patients avec un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade IV traité par une chimiothérapie à base de sels de platine (étoposide + sel de platine).

Parmi les 21 169 patients inclus, 2 374 (11,9%) avaient un cancer bronchique à petites cellules dont 2 046 étaient au stade IV. Parmi eux 1 565 (76,5%) étaient au stade métastatique au diagnostic et 481 (23,5%) après une progression.

Au total, 1 456 patients (79,3%) ont été traités en 1<sup>ère</sup> ligne entre 2015 et 2017, la majorité des patients (90,3% soit 1 315 patients) ont été traités par une chimiothérapie associant étoposide et sels de platine.

Parmi les traitements à base de chimiothérapie associant étoposide et sels de platine, le carboplatine était le plus utilisé (67,1% d'emblée et 7,0% après cisplatine), et l'utilisation du cisplatine (20,1% d'emblée et 1,1% après carboplatine). Il est rapporté dans cette étude que 7% des patients traités par carboplatine et 13,4% des patients traités par cisplatine ont arrêté le traitement pour des toxicités. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie par EP était de 6 cycles, quel que soit le sel de platine utilisé.

Le recours à l'irradiation cérébrale prophylactique a été peu fréquent : 4,0% des patients.

Au total, seulement 9 (0,7%) patients sont rapportés comme ayant reçu un traitement par chimiothérapie (étoposide + sel de platine) associé à une immunothérapie.

## 07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'IMFIMZI (durvalumab) dans son extension d'indication en première ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) à un stade étendu repose sur une étude de phase III (CASPIAN), multicentrique, randomisée, menée en ouvert. Elle avait pour objectif de démontrer la supériorité du durvalumab +/- trémélimumab en association à une chimiothérapie à base d'étoposide et de sels de platine au choix de l'investigateur (carboplatine ou cisplatine) - EP par rapport à la chimiothérapie seule.

Au total, 805 patients ont été randomisés : 268 patients dans le groupe durvalumab + EP (D+EP), 268 patients dans le groupe durvalumab + trémélimumab<sup>12</sup> + EP (D+T+EP), et 269 patients dans le groupe EP (EP). La randomisation était stratifiée selon la nature du sel de platine (carboplatine ou cisplatine).

Les patients inclus étaient en majorité des hommes (69,6%), d'âge médian 63 ans, fumeurs ou anciens fumeurs (93,1%) avec un CBPC de stade IV (90,3%) avec un ECOG de 1 (64,8%) ou de 0 (35,2%). Les patients avaient les critères requis pour recevoir une chimiothérapie à base de platine en traitement de première ligne, avec une espérance de vie  $\geq 12$  semaines, des métastases cérébrales asymptomatiques ou traitées, au moins une lésion cible selon les critères RECIST 1.1 et une fonction organique et médullaire adéquate.

Dans les trois groupes de patients (D+EP, D+T+EP et EP), la chimiothérapie consistait en l'administration d'étoposide associé au sel de platine au choix de l'investigateur (carboplatine ou

<sup>11</sup> Causes de décès signalées : aucune cause fournie (4), infarctus du myocarde ou embolie pulmonaire (1), insuffisance respiratoire aiguë (1), choc septique (1). Ces trois causes de décès ont été considérées comme non liées au traitement.

<sup>12</sup> Les résultats de ce groupe ne sont pas détaillés dans la mesure où il contient une spécialité hors-AMM, le trémélimumab.



cisplatine). Dans le groupe expérimental D+EP, cette chimiothérapie était associée à un traitement par immunothérapie avec jusqu'à 4 cycles de durvalumab toutes les 3 semaines en induction, suivi de durvalumab en entretien 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) et le critère secondaire hiérarchisé était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

La date de l'analyse principale (26 avril 2019) correspondait à l'analyse intermédiaire de la SG. A cette date, après un suivi médian de 13,9 mois, la différence en termes de médiane de SG était statistiquement significative au risque alpha global de 0,05 en faveur du groupe durvalumab + EP par rapport au groupe EP (13,0 mois vs 10,3 mois ;  $\Delta = 2,7$  mois ; HR = 0,73 ; IC98,22% [0,56 ; 0,95] ;  $p=0,0047$ ).

Compte tenu de l'interruption de la séquence hiérarchique, les résultats concernant le critère secondaire hiérarchisé (SSP) ont été exploratoires et n'ont pas permis d'établir la supériorité du groupe D+EP par rapport au groupe EP.

Les autres critères secondaires incluant le taux de réponse et la qualité de vie doivent également être considérés comme exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha.

L'analyse de sous-groupe n'a pas permis de mettre en évidence de caractéristiques prédictives d'efficacité ; en particulier, l'efficacité est indépendante du statut PD-L1 (majoritairement négatif dans cette population de patients de cancers à petites cellules)

### ► Tolérance

Les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI), un EI de grades  $\geq 3$  ou un EIG ont été comparables entre les deux groupes D+EP et EP. Le profil de tolérance est marqué par des EI hématologiques (anémie, neutropénie), des EI digestifs (constipation, diminution de l'appétit), des alopecies et une altération de l'état général (nausées, fatigues). Les EIG les plus fréquents sont les EI hématologiques (anémie, neutropénie).

### ► Discussion

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

- l'étude a été réalisée en ouvert ce qui peut être responsable d'un biais de suivi ;
- la supériorité en termes de survie globale (critère principal) de l'association du durvalumab avec la chimiothérapie (étoposide + cisplatine ou carboplatine) par rapport à la chimiothérapie seule comme traitement d'un CBPC étendu en 1<sup>ère</sup> ligne, a été démontrée avec une quantité d'effet observée modeste mais cliniquement pertinente (gain de 2,7 mois, HR = 0,73 IC<sub>98,22%</sub> [0,56 ; 0,95]) ;
- l'absence de possibilité de tirer de conclusion sur les autres critères de l'étude compte tenu de l'arrêt d'analyse de la séquence hiérarchique (et notamment sur la survie sans progression) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie,
- des incertitudes associées au schéma de l'étude CASPIAN ne permettant pas de distinguer la part attribuable au traitement d'induction par durvalumab en association à la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par durvalumab seul, et donc l'intérêt propre de l'ajout de durvalumab à la chimiothérapie en induction et de son utilisation en entretien,
- du faible pourcentage de patients avec métastases cérébrales (10,2%) par rapport à la pratique clinique et l'absence de stratification à la randomisation sur ce facteur,
- de la possibilité pour les patients du groupe EP de recevoir une irradiation cérébrale prophylactique (ICP) alors que cela n'a pas été autorisée pour les patients traités par l'association du durvalumab avec la chimiothérapie (7,8% des patients du groupe EP ont reçu une irradiation cérébrale prophylactique),
- la non inclusion des patients avec un score ECOG  $> 1$  (critère d'inclusion ECOG 0-1),
- du profil de toxicité de l'association durvalumab + étoposide + carboplatine/cisplatine (D+EP) marqué principalement par des EI hématologiques (anémie, neutropénie) et des EI

d'origine immunologique plus fréquents que dans le groupe carboplatine/cisplatine + étoposide (EP) (20 % vs 3,4 %).

- une partie des patients du groupe EP a reçu deux cures additionnelles de chimiothérapie par rapport aux patients du groupe D+EP, qui pouvaient être administrées selon le jugement de l'investigateur (environ la moitié des patients ont reçu 6 cycles de chimiothérapie dans le groupe EP). Ces cures additionnelles dans le groupe EP peuvent potentiellement être à l'origine d'événements indésirables supplémentaires.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire modeste sur la morbi-mortalité.

En conséquence, IMFINZI (durvalumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Etude en cours dans l'indication

Le laboratoire informe de son intention de mettre en œuvre une étude en vie réelle, sur l'utilisation du durvalumab en première ligne de traitement du CBPC stade IV, pour décrire le profil des patients traités, ainsi que la prise en charge du CBPC en France. Les objectifs ne sont pas encore entérinés et les premiers résultats seraient attendu au plus tôt en 2022/2023

### 7.6.2 Etudes en cours dans d'autres indications (CBPC et CBNPC)

Les études suivantes sont prévues dans le cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome hépatocellulaire et le carcinome urothélial :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité attendue des données
<b>Cancer bronchique à petites cellules (stades I-III)</b>		
Etude ADRIATIC	Étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant sur durvalumab ± tréméliumab en tant que traitement de consolidation chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade limité n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante	Primary completion Date : Février 2024
<b>Cancer bronchique non à petites cellules</b>		
Etude POSEIDON	Etude de phase III, randomisée, multi centrique, globale, ouverte, comparative pour déterminer l'efficacité du Durvalumab ou Durvalumab plus Tremelimumab en combinaison avec chimiothérapie à base de sel de platine en première ligne de traitement du CBNPC stade IV.	Primary completion Date : Avril 2020
Etude PEARL	Etude de phase III, randomisée, ouverte, multicentrique évaluant l'efficacité du Durvalumab versus le traitement standard avec chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC avancé et haute expression de PD-L1.	Primary completion Date : Janvier 2021
Etude AEGEAN	Etude de phase III, double aveugle, placebo-control, multicentrique, International évaluant l'efficacité de Durvalumab adjuvant/néoadjuvant pour le traitement de patients atteints de CBNPC stade II et III résécable.	Primary completion Date : Juillet 2020
Etude BR 31	Etude de phase III, randomisée, prospective, double aveugle, placebo-control, évaluant l'efficacité de Durvalumab adjuvant pour le traitement de patients atteints de CBNPC complètement résécable.	Primary completion Date : janvier 2023

Etude PACIFIC 2	Etude de Phase III, randomisée, placebo-control, double aveugle, multicentrique, internationale du Durvalumab concomitant avec chimiothérapie avec sel de platine versus placebo plus chimiothérapie, chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé.	Primary completion Date : Septembre 2020
Etude PACIFIC 4	Étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant le durvalumab après radiothérapie stéréotaxique du cancer du poumon non à petites cellules au stade précoce non résécable.	Primary completion Date : Juin 2024
Etude PACIFIC 5	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant le durvalumab en tant que traitement de consolidation chez des patients atteints d'un CPNPC non résécable localement avancé n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine	Primary completion Date : mai 2022

Par ailleurs d'autres études sont en cours dans le carcinome hépatocellulaire ou le carcinome urothélial.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le pronostic et la prise en charge dépend principalement du stade de la maladie (cf. classification TNM du cancer du poumon en Annexe 1). Le statut de performance ECOG 0 ou 1 et le sexe féminin sont des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques favorables<sup>5</sup>.

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 (ICP). Ces patients ont une espérance de vie d'environ 20 % à 5 ans<sup>5</sup>.

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 vie actuelle est autour de 10 à 12 mois<sup>5</sup>.

Selon les recommandations<sup>5,6,7</sup>, le traitement des CBPC de stade étendu est palliatif et repose sur une association de chimiothérapie dont plusieurs protocoles ont montré une efficacité similaire (60 à 70 % de taux de réponse).

Le traitement de première intention cité par l'ensemble des recommandations est le protocole cisplatine (80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1) ou carboplatine AUC 5, (formule de Calvert) + étoposide (80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3) pendant 4 à 6 cycles (J1 = J21). Pour les patients âgés, fragiles (ECOG ≥ 2) ou avec une contre-indication à l'utilisation du cisplatine il est recommandé d'utiliser du carboplatine AUC 5, (formule de Calvert). D'autres protocoles peuvent également être utilisés (notamment en cas de contre-indication à l'étoposide), tels que les associations avec de l'irinotécan.

Les dernières recommandations américaines NCCN (2020)<sup>7</sup> et AURA (2020)<sup>5</sup> préconisent l'utilisation d'une immunothérapie, atezolizumab (TECENTRIQ) ou durvalumab (IMFINZI), en association à la chimiothérapie d'induction puis en traitement d'entretien.

Une irradiation thoracique complémentaire pour les patients PS (0-1), en réponse significative après la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée peut être discutée (stade IV)<sup>5</sup>.

Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est fonction de l'état du patient, de ses comorbidités et de la sensibilité au traitement de première ligne, et du délai de survenue de la rechute. En cas de patients sensibles (rechute plus de 3 mois après la réponse) l'association cisplatine/carboplatine + étoposide peut être utilisée à nouveau. Chez les patients résistants, les options thérapeutiques sont le topotécan ou le protocole CAV (cyclophosphamide, adriamycine et vincristine).

### **Place d'IMFINZI (durvalumab) dans la stratégie thérapeutique :**

**IMFINZI (durvalumab), immunothérapie anti-PD-L1, utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine ou cisplatine + étoposide, puis seul en traitement d'entretien, est une option thérapeutique en traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints**

d'un CBPC étendu. Son efficacité en termes de survie globale a été démontrée, en association à l'étoposide et au choix pour le sel de platine, avec le carboplatine ou le cisplatine.

La Commission souligne néanmoins :

- qu'une sous-population de patients « bon répondeurs » semble bénéficier du traitement à long terme sans qu'il ne soit possible de les identifier,
- que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients avec un score de performance ECOG > 1 et,
- que les données sont limitées chez les patients ayant des métastases cérébrales.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) étendu est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Considérant la taille d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie et le profil de toxicité de l'association du durvalumab à la chimiothérapie (carboplatine ou cisplatine + étoposide), la Commission considère que le rapport efficacité / effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses en première ligne, notamment des protocoles de chimiothérapie associant l'étoposide à un sel de platine.

► IMFINZI (durvalumab) utilisé en association avec une chimiothérapie carboplatine ou cisplatine + étoposide, puis seul en traitement d'entretien, est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes atteints d'un CBPC étendu

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du CBPC, en particulier aux stades étendus avec une espérance de vie de 3 à 6 mois sans traitement et une médiane de survie de 10 à 12 mois pour les patients traités,
- de l'incidence de la maladie,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par les chimiothérapies existantes,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié en raison de la démonstration d'un impact supplémentaire jugé modeste en termes de mortalité de l'adjonction du durvalumab à la chimiothérapie carboplatine ou cisplatine + étoposide suivi par une monothérapie d'entretien par durvalumab, par rapport à la chimiothérapie seule,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie et en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

IMFINZI (durvalumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMFINZI (durvalumab) est important dans la nouvelle indication de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du durvalumab associé à la chimiothérapie carboplatine ou cisplatine + étoposide par rapport à la chimiothérapie seule, dans une étude randomisée réalisée en ouvert, en termes de survie globale (SG, critère de jugement principal),
- la quantité d'effet jugée modeste mais cliniquement pertinente au regard de la maladie avec un gain en SG de 2,7 mois ; HR = 0,73 ; IC<sub>98,22%</sub> [0,56 ; 0,95] ; p=0,0047),
- l'absence de données robustes sur la survie sans progression considérée comme exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique d'analyse,

et malgré :

- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- le profil de tolérance de l'association durvalumab + carboplatine ou cisplatine + étoposide acceptable par rapport à la chimiothérapie seule avec une fréquence comparable d'EI de grade  $\geq 3$  (62,3% vs. 62,8%) et d'EIG (32,1% vs. 36,5%) mais marqué par des EI immuno-médiés (20% dans le groupe durvalumab + carboplatine/étoposide),
- l'incertitude concernant l'effet du durvalumab compte tenu de la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement d'induction en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d'entretien par durvalumab seul et,
- l'impossibilité d'identifier les patients « bons répondeurs » qui semblent bénéficier du traitement à long terme,

la Commission considère qu'IMFINZI (durvalumab) en association au carboplatine et à l'étoposide, apporte comme TECENTRIQ (atezolizumab) une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu.

## 09.3 Population cible

La population cible d'IMFINZI (durvalumab) en association au carboplatine ou au cisplatine et à l'étoposide, correspond aux patients atteints de cancer du poumon à petite cellules (CBPC) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement au stade étendu.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2018 à 46 363<sup>3</sup>. Le cancer du poumon à petite cellules (CBPC) représente environ 14 % des cancers bronchiques primitifs<sup>5,6,13</sup>, soit environ 6 491 nouveaux cas de CBPC par an en France.

Environ 70 % des patients atteints de CBPC sont diagnostiqués à un stade étendu<sup>14,15</sup> soit 4 544 patients. Considérant que 43,7 % des patients diagnostiqués à un stade limité vont progresser vers un stade étendu dans l'année selon une étude rétrospective menée à partir de la cohorte KBP-2010 sur 475 patients français<sup>16</sup> (soit 851 patients par an), le nombre de patients atteints de CBPC à un stade étendu par an est estimé à 5 395 patients.

<sup>13</sup> Pujol et al. Traitement médical du cancer bronchique à petites cellules : peut-on sortir de l'aire du cisplatine-étoposide ? Bull Cancer. 2018 ;105 :955-966.

<sup>14</sup> Sabari, J. K., Lok, B. H., Laird, J. H., et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(9):549-561.

<sup>15</sup> EMA. European Public Assessment report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018. Juillet 2018

<sup>16</sup> FRESC: French RealWorld Extension Stage SCLC Cohorts: A retrospective study on patient characteristics and treatment strategy based on KBP-2010 and ESCAP-2011. Report. 2019.

Selon cette même étude<sup>16</sup>, le nombre de patients éligibles à une première ligne de chimiothérapie est de 85%.

**Au total, la population cible d'IMFINZI (durvalumab) en association au carboplatine ou au cisplatine et à l'étoposide, pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients atteints de CBPC au stade étendu est estimée à 4 586 patients par an.**

## **010** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► **Autres demandes**

La Commission considère que tous les patients qui répondent à l'indication des immunothérapies dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CBPC étendu, doivent pouvoir accéder à ces traitements (IMFINZI-durvalumab et TECENTRIQ-atézolizumab) de manière équitable et dans les meilleures conditions.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 28 septembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 3 février 2020 Date d'audition et d'examen des observations du laboratoire : 10 mars 2021
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) Boîte de 1 flacon de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1)
<b>Demandeur</b>	ASTRAZENECA
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<u>AMM initiale du 21/09/2018 (procédure centralisée) :</u> « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine » Rectificatif du 08/04/2019 : ajout d'un site de libération en raison du Brexit Rectificatif du 12/09/2019 : modification des conditions de conservation Rectificatif du 10/12/2019 : ajout d'un effet indésirable (myasthénie grave) Décision de la Commission Européenne du 18/02/2020 : ajout d'un effet indésirable (pemphigoïde) Rectificatif du 16/04/2020 : ajout d'une recommandation du PRAC (Tuberculose EPITT n° 19464) Décision de la Commission Européenne du 27/07/2020 : ajout des conclusions du PSUSA <u>Extension d'indication du 27/08/2020</u> : « en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE) » Plan de Gestion des Risques (PGR) européen
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Liste en sus (23/04/2020) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement  Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte accordée le 10/03/2020 dans l'extension d'indication suivante : « IMFINZI, en association à l'étoposide et aux sels de platine (carboplatine ou cisplatine), est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE) ». Cette mise à disposition, encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations a débuté le 13/03/2020 et a pris fin le 30/09/2020.
<b>Code ATC</b>	L01XC28      durvalumab

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Analyses en sous-groupe de la SG (étude CASPIAN)