

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

durvalumab

**IMFINZI 50 mg/ml - LYNPARZA  
100 mg et 150 mg,****solution à diluer pour perfusion / comprimé pelliculé****Extension d'indication****Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025**

- Cancer de l'endomètre
- Adulte
- Hôpital

**Synthèse de l'avis****Avis favorable au remboursement dans les indications :**

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

**LYNPARZA (olaparib) : « LYNPARZA est indiqué en association au durvalumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel. »**

|   |  |
|---|--|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>        | Dans l'indication susmentionnée, IMFINZI (durvalumab), en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par LYNPARZA (olaparib) est un traitement de première ligne pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent, avec un statut tumoral pMMR/ MSS.  |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <b>IMPORTANT</b>   |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.   |
| <b>Amélioration du service médical rendu (ASMR)</b> | Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"><li>– de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III DUO-E du durvalumab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab en association à l'olaparib, en termes de survie sans progression radiologique <b>dans la population ITT un <math>HR_{CvSA} = 0,55</math>, (<math>IC_{95\%} = [0,43 ; 0,69]</math>), <math>p &lt; 0,0001</math></b>. La médiane de survie sans</li></ul> |

progression a été de 15,1 mois, (IC<sub>95%</sub> = [12,6 ; 20,17]) dans le groupe durvalumab + olaparib *versus* 9,6 mois, (IC<sub>95%</sub> = [9,0 ; 9,9]) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de 5,5 mois ;

et ce malgré :

- l’absence de démonstration d’une supériorité du durvalumab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d’induction, suivi par un traitement d’entretien par durvalumab en association à l’olaparib, en termes de survie globale, dans la population ITT (compre-  
nant 80 % de patientes pMMR/MSS) évaluée au travers d’une analyse in-  
termédiaire ;
- l’absence d’analyse de la survie globale spécifiquement prévue dans le  
protocole pour le sous-groupe de patientes avec un statut tumoral  
pMMR/MSS dans l’étude DUO-E ;
- l’absence, à ce jour, de données comparatives robustes justifiant l’apport  
thérapeutique de l’olaparib en phase d’entretien et en association au dur-  
valumab après une phase d’induction par une chimiothérapie à base de  
carboplatine + paclitaxel en association au durvalumab ;
- les données soumises issues d’une comparaison indirecte entre l’étude  
RUBY (étude pivotal de JEMPERLI (dostarlimab)) et l’étude DUO-E  
(étude pivotal de l’association IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (ola-  
parib) ne permettent pas de mieux positionner cette séquence de traite-  
ments par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la  
chimiothérapie suivi par dostarlimab en monothérapie, du fait de fai-  
blesses méthodologiques rendant difficile l’interprétation des résultats ;
- un surcroît de toxicité par rapport aux autres groupes concernant les EI  
de grade 3 ou 4 qui sont rapportés chez 2/3 des patientes (essentielle-  
ment une anémie et une neutropénie, mais aussi des syncopes et des  
troubles digestifs) ;
- l’absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie  
(critère exploratoire) ;

**la Commission considère que IMFINZI (durvalumab), solution à diluer pour perfusion, et LYNPARZA (olaparib), comprimé pelliculé, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rap-  
port à l’association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des  
patients adultes atteintes d’un cancer de l’endomètre (CE) avancé nou-  
vellement diagnostiqué ou récurrent, avec un statut tumoral pMMR.**

|  |  |
|--|--|
| <b>Population cible</b>                              | <b>La population cible est estimée entre 2965 à 3360 nouveaux cas par an.</b>  |
| <b>Recommanda-<br/>tions<br/>particulières</b>       | Sans objet.  |
| <b>Demande de don-<br/>nées complémen-<br/>taire</b> | <p><b>La Commission souhaite être destinataire des résultats de la deuxième<br/>analyse intermédiaire sur la SG et des résultats finaux de l’étude DUO-<br/>E en cours (résultats attendus respectivement pour 2025 et 2026).</b></p> <p><b>La Commission souhaite en particulier être destinataire des résultats<br/>finaux de survie globale lorsqu’ils seront disponibles. Ces résultats fi-<br/>naux devront également être soumis selon les sous-groupes d’intérêt<br/>à l’aide d’une méthodologie robuste.</b></p> |

# Sommaire

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Contexte</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                       | <b>6</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée               | 6         |
| 2.2 Prise en charge actuelle  | 7         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                      | 9         |
| <b>3. Synthèse des données</b>  | <b>9</b>  |
| 3.1 Données disponibles   | 9         |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                 | 9         |
| 3.2.1 Etude DUO-E   | 9         |
| 3.2.2 Comparaisons indirectes (2024)                                  | 16        |
| 3.2.3 Données issues du PBRER et du Plan de Gestion des Risques (PGR) | 19        |
| 3.3 Données d'utilisation   | 20        |
| 3.4 Modification du parcours de soins                                 | 20        |
| 3.5 Programme d'études  | 20        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>21</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>             | <b>22</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique               | 22        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents                              | 22        |
| 5.3 Service Médical Rendu   | 22        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                             | 23        |
| 5.5 Population cible  | 24        |
| 5.6 Demande de données  | 25        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                           | 25        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Janvier 2025

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Extension d'indication  |
|--|---|
| Contexte                                   | <p>La Commission de la Transparence a évalué les spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) dans les indications suivantes pour lesquelles l'ANSM a attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité en date du 15 mai 2024 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IMFINZI (durvalumab) : « IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR). »</li> <li>– LYNPARZA (olaparib) : « LYNPARZA est indiqué en association au durvalumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel. »</li> </ul> <p>La Commission avait alors conclu en faveur de l'existence d'un traitement approprié et de la possibilité de différer le traitement dans ce contexte. Le Collège de la HAS a décidé d'un refus de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM (Avis du 15/05/2024 et décision du 23/05/2024)<sup>1</sup>.</p> <p>Le laboratoire sollicite une demande d'inscription dans ce même périmètre.</p> |
| Indications concernées par l'évaluation    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– IMFINZI (durvalumab) : « IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR). »</li> <li>– LYNPARZA (olaparib) : « LYNPARZA est indiqué en association au durvalumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel. »</li> </ul>   |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>durvalumab (L01FF03)</p> <p><b>IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4)</li> <li>– 1 flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1)</li> </ul> <p>olaparib (L01XK01)</p> <p><b>LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 441 9 0)</li> </ul> <p><b>LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé</b></p>   |

<sup>1</sup> HAS. Avis Commission de la Transparence du 15 mai 2024 et décision collège du 23 mai 2024 relatifs à l'évaluation de JEMPERLI. Disponible sur : Haute Autorité de Santé - JEMPERLI 500 mg (dostarlimab) (has-sante.fr)

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 442 1 3)</li> </ul>   |
| <b>Laboratoire</b>                              | AstraZeneca (Exploitant)   |
| <b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b> | <p>IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) bénéficient d'AMM en France dans l'indication faisant l'objet de cette évaluation.</p> <p><b>IMFINZI (durvalumab)</b></p> <p>Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2018</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date des rectificatifs et teneur (variation de type II) : 26/07/2024</li> </ul> <p><b>LYNPARZA (olaparib)</b></p> <p>Date initiale (procédure centralisée) : 16/12/2014</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date des rectificatifs et teneur (variation de type II) : 12/08/2024</li> </ul> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p> <p>Dans le cadre de l'AMM, une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) a été demandée afin de caractériser davantage l'efficacité d'IMFINZI (durvalumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel suivi d'un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) avec ou sans LYNPARZA (olaparib) pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif, avancé ou récurrent.</p> <p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à soumettre les résultats de la seconde analyse intermédiaire sur la survie globale (attendus au courant du 2<sup>ème</sup> semestre 2025) de et les résultats finaux (prévus en décembre 2026) de l'étude DUO-E.</p> |
| <b>Conditions et statuts</b>                    | <p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> <li>– Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> <li>– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.</li> </ul>   |
| <b>Posologies dans les indications évaluées</b> | <p>Traitement d'induction : IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse. 1 120 mg en association à une chimiothérapie à base de platine 1 toutes les 3 semaines (21 jours) pendant un minimum de 4 et jusqu'à 6 cycle.</p> <p>Traitement d'entretien : Traitement d'entretien par durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines en association à l'olaparib [en comprimés pelliculés] à raison de 300 mg deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p>Pour plus de précision, se référer aux RCP.</p>   |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>             | <p>IMFINZI (durvalumab) : est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1k) entièrement humain, q</p> <p>LYNPARZA (olaparib) : inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (anti-PARP).</p>  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | <p>IMFINZI (durvalumab) est un inhibiteur PD-1/PDL-1 qui augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.</p> <p>LYNPARZA (olaparib) est un inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP-1, PARP-2 et PARP-3) entraînant le blocage de la croissance tumorale.</p>  |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Aux Etats-Unis, IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) ne disposent pas d'AMM dans cette indication.</p> <p>En Europe, des demandes de prise en charge sont en cours dans cette indication.</p>   |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | <p>Pour rappel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans le traitement des cancers du poumon, des voies biliaires, du CBNPC, et du carcinome hépatocellulaire.</li> <li>– LYNPARZA (olaparib) est également indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire, du sein, du pancréas et de la prostate.</li> </ul> <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p> |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 11 décembre 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 15 janvier 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : contribution écrite de l'association IMAGYN.</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>  |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le cancer de l'endomètre est la 4<sup>ème</sup> cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans.<sup>2</sup> Parmi les signes d'appels, on note les douleurs pelviennes et les saignements vaginaux. Le cancer de l'endomètre, récurrent ou avancé, est défini respectivement comme une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou avancée au-delà de l'endomètre, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale.

Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral (dépistage universel)<sup>3</sup>.

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

Les taux de survie à 5 ans varient de 74 % – 91 % aux stades FIGO<sup>4</sup> I/II à 20 % – 26 % au stade FIGO IV. On estime qu'environ 25 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou

<sup>2</sup> InCa – Site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

<sup>3</sup> INCA. Evaluation du statut MMR tumoral - synthèse – 2021. Disponible sur : <https://www.ecancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evaluation-du-statut-MMR-tumoral-synthese-2021>

<sup>4</sup> Federation of Gynecology and Obstetrics



métastatique (stades FIGO III/IV).<sup>5</sup> Il est à noter que contrairement aux cancers avec un statut tumoral dMMR/MSI-H, qui répondent mieux à certaines immunothérapies, les cancers avec un statut tumoral pMMR/MSS ont une réponse plus limitée. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont de multiples symptômes cliniques tels que la douleur, la fatigue, des hémorragies utérines post-ménopausiques et des métrorragies qui peuvent avoir un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle. Comme pour d'autres localisations tumorales, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être ainsi impactée durablement.<sup>6</sup> Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

## Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2020 le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4ème rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme avec une estimation de 10 982 nouveaux cas et 2 698 décès<sup>7</sup>. Il survient majoritairement chez les femmes ménopausées. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans<sup>8</sup>. Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment la prise d'œstrogènes, un âge > 45 ans, l'obésité, l'utilisation de tamoxifène pendant > 2 ans, un syndrome de Lynch et des antécédents de radiothérapie pelvienne<sup>8,9</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge actuelle du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque de récurrence. Selon les recommandations francophones pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2023<sup>10</sup> :

- **Aux stades avancés (stades FIGO III/IVA) : le traitement repose sur la chirurgie de cytoréduction en premier lieu si une résection complète est possible, ou après une chimiothérapie si la réponse est satisfaisante, associée à une chimiothérapie adjuvante par carboplatine/paclitaxel et à la radiothérapie externe. Le traitement par une curiethérapie complémentaire est possible dans certains cas.**

**En 1ère ligne métastatique ou rechute :**

- **L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées (maladie peu évolutive et carcinome endométrioïdes RH +, TP53 non muté, bas grade). Il n'y a pas de standard validé mais les progestatifs possèdent le meilleur niveau de preuve.**
- **La chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est le traitement de référence dans les autres cas. Chez les patientes fragiles, la combinaison du carboplatine avec le paclitaxel fractionné, ou une monothérapie par carboplatine sont des options.**
- **En cas de rechute dans l'année suivant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement par lenvatinib/pembrolizumab peut être envisagé.**

<sup>5</sup> Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):107-112

<sup>6</sup> INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>.

<sup>7</sup> Site : <https://gco.iarc.fr/>. Consulté le 22/08/2023.

<sup>8</sup> INCa – Cancer de l'endomètre. Disponible en ligne sur : <https://www.e-cancer.fr/Patientes-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Quelques-chiffres>.

<sup>9</sup> Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr;35(2):157-165.

<sup>10</sup> Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Cancer de l'endomètre localisé. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

- **En cas de statut dMMR, l'inclusion dans un essai clinique d'immunothérapie est une option.**

Il est à noter qu'il n'existe pas de données de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Selon avis d'experts, la chimiothérapie doit être privilégiée dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace.

Dans les recommandations américaines du NCCN 2024<sup>11,12</sup>, il y a plus d'options de traitements adjuvants systémiques dans la prise en charge du cancer de l'endomètre par rapport aux traitements préconisés dans les recommandations françaises et européennes.

Il est à noter que le pembrolizumab en association à la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel a fait l'objet d'une étude clinique comparative versus chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récurrent<sup>13</sup>. A ce jour il n'a pas été évalué par la Commission dans cette indication et n'a pas été intégré dans les recommandations françaises.

Il est également à noter que JEMPERLI (dostarlimab) en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) est disponible dans le cadre du dispositif d'accès précoce depuis le 27 septembre 2023<sup>14,15</sup> dans le traitement du CE avancé/métastatique ou récurrent avec un statut tumoral dMMR/ MSI-H, pMMR/MSS ou pour lesquels le statut au regard de cette déficience n'est pas connu.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Bien que le laboratoire revendique une autorisation d'accès précoce chez des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé/métastatique ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), compte tenu des données de l'étude DUO-E, les comparateurs cliniquement pertinents d'IMFINZI (durvalumab) en induction à la chimiothérapie à base de platine puis en traitement d'entretien avec LYNPARZA (olaparib) pouvant être utilisés pour la première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé/métastatique ou récurrent sont décrits ci-après.

#### ➔ Traitements médicamenteux

Le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou en première récurrence et candidates à un traitement systémique repose sur les options thérapeutiques suivantes : carboplatine/paclitaxel ou l'hormonothérapie. La chimiothérapie et l'hormonothérapie ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée mais la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est considérée comme le standard de traitement dans les recommandations en vigueur sur la base d'études de phase III comparatives<sup>16</sup>.

<sup>11</sup> Abu-Rustum NR. Updates to the Management of Endometrial Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. mai 2024;22(Supplement):e245014.

<sup>12</sup> Abu-Rustum, Nadeem et al. "Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN vol. 21,2 (2023): 181-209. doi:10.6004/jnccn.2023.0006

<sup>13</sup> Eskander, Ramez N et al. "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer." The New England journal of medicine vol. 388,23 (2023): 2159-2170. doi:10.1056/NEJMoa2302312\_Etude sponsorisée par le National Cancer Institute (NCI)

<sup>14</sup> HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce post-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population dMMr/ MSI-H.

<sup>15</sup> HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population pMMr/ MSS.

<sup>16</sup> David S. Miller, Virginia L. Filiaci, Robert S. Mannel, et al. .Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) . J Clin Oncol. 2020 Nov 20; 38(33): 3841–3850.



Par ailleurs, à la date du présent avis, JEMPERLI (dostarlimab) est disponible via le dispositif d'accès précoce dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui présente ou ne présente pas une déficience du système de réparation des mésappariements des bases / instabilité microsatellitaire (dMMR/MSI-H ou pMMR/MSS) ainsi que pour les patientes dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu et candidate à un traitement systémique<sup>17</sup>.

Il est à noter qu' à la date du présent avis, l'AMM européenne de JEMPERLI (dostarlimab) porte uniquement sur l'indication suivante : « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique »<sup>18</sup> qui n'a pas encore été évaluée par la CT.

### ➔ 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 médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation du durvalumab en association à l'olaparib repose sur les données d'une étude comparative DUO-E (n°NCT04269200) réalisée chez des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre avancé/métastatique (stade III ou IV) nouvellement diagnostiqué ou récurrent et dont les résultats sont décrits ci-après.

Les principaux résultats d'efficacité et de tolérance de cette étude ont précédemment été examinés par la Commission, et sont consultables dans l'avis du 15 mai 2024<sup>19</sup>. Ils seront décrits succinctement dans cet avis.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude DUO-E

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du durvalumab en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab avec ou sans olaparib, par rapport à la chimiothérapie à base de platine

<sup>17</sup> HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce post-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population pMMr/ MSS.

<sup>18</sup> DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 7.12.2023 portant octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «JEMPERLI - dostarlimab» disponible sur : [dec\\_160967\\_fr.pdf](#) (europa.eu)

<sup>19</sup> HAS. Avis de transparence et décision collège du 23/05/2024 relatifs au refus d'accès précoce des spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) en association.

(paclitaxel + carboplatine) seule en induction suivie ou non par un traitement d'entretien par olaparib, sur la survie sans progression et la survie globale de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de haut grade avancé/métastatique nouvellement diagnostiqué ou récurrent.

L'étude a débuté le 5 mai 2020 (1<sup>ère</sup> patiente incluse) et l'analyse intermédiaire dont les résultats sont présentés dans cet avis a eu lieu à la date de point du 12 avril 2023. La seconde analyse intermédiaire pour le critère de survie globale est prévue au courant du 2<sup>ème</sup> semestre 2025 et l'analyse finale sera disponible en 2026.

Le schéma de l'étude DUO-E (3 groupes parallèles des 3 associations de traitements) est présenté ci-après (Figure 1) :

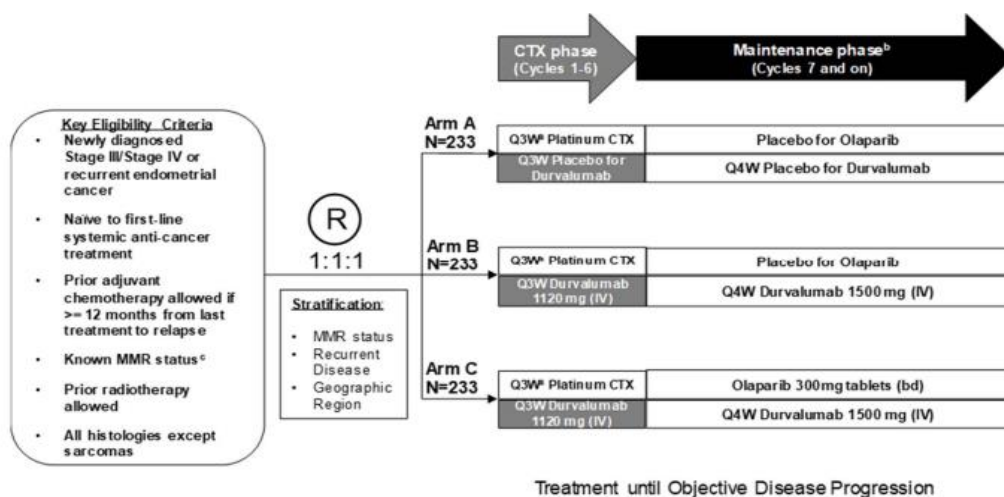


Figure 1 - Schéma de l'étude DUO-E

## Traitements reçus

Un total de **718 patientes** a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) dans 3 groupes :

- **Groupe A (groupe contrôle)** = chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) + placebo, suivi d'un traitement d'entretien par double placebo ;
- **Groupe B (groupe durvalumab)** = chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) + durvalumab, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab + placebo ;
- **Groupe C (groupe durvalumab + olaparib)** = chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) + durvalumab, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab + olaparib.

Chaque patiente a reçu :

- **durvalumab / placebo** : perfusion IV de 1120 mg toutes les 3 semaines (Q3W) pendant un maximum de 6 cycles, suivi de 1500 mg de durvalumab / placebo toutes les 4 semaines (Q4W) pendant la phase de maintenance (posologie AMM) ;
- **olaparib / placebo** : prise 300 mg (deux comprimés de 150 mg) deux fois par jour ;
- chimiothérapie :
- **paclitaxel** : perfusion IV, 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (Q3W) ;
- **carboplatine** : perfusion IV, AUC5 ou AUC6 toutes les 3 semaines (Q3W).

La chimiothérapie à base de platine devait se poursuivre pendant un maximum de 6 cycles. Si nécessaire en raison de la toxicité, 4 cycles de chimiothérapie à base de platine pouvaient être administrés au minimum.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le statut MMR tumoral (dMMR vs pMMR), la région géographique (Asie vs reste du monde) et le statut de la maladie (récurrent vs nouvellement diagnostiqué).

Le switch d'un groupe de traitement à l'autre pendant la participation à l'étude n'a pas été autorisé.

**Il est à noter que l'indication sollicitée par le laboratoire pour cette demande d'extension d'indication repose que sur les résultats de la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe A (groupe contrôle). Pour rappel, cette demande concerne une sous-population de patientes incluses (pMMR/MSS).**

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été :

- **La survie sans progression (SSP)<sup>20</sup> dans la population ITT (*Intention de traiter*)** évaluée par l'investigateur (en aveugle du traitement) à partir des critères RECIST v.1.1.

Il est à noter que l'analyse primaire de la SSP a été planifiée pour une comparaison double entre les groupes B vs A et les groupes C vs A (comparaison d'intérêt pour la présente demande), ceci lorsque les deux critères suivants étaient remplis : environ 299 événements pour la comparaison durvalumab *versus* contrôle (B vs A) et environ 281 événements pour la comparaison durvalumab et olaparab *versus* contrôle (C vs A). En supposant une SSP médiane de 12 mois pour le contrôle et un HR de 0,70 pour le groupe B vs A et de 0,55 pour C vs A, l'étude avait respectivement une puissance de 80 % et > 99 % au seuil de signification bilatéral de 2,5 % pour chaque comparaison. L'analyse entre les groupes B vs C était exploratoire.

Le critère de jugement secondaire avec gestion de l'inflation du risque alpha a été :

- **La survie globale (SG)<sup>21</sup> dans la population ITT**

Pour la SG, le calcul de puissance a supposé une médiane de survie de 22,7 mois pour le bras A et un HR = 0,75 pour les comparaisons des groupes B ou C versus A (soit un gain sur la médiane de 7,9 mois dans les groupes B et C). Le nombre attendu de décès était de 280 pour chaque comparaison.

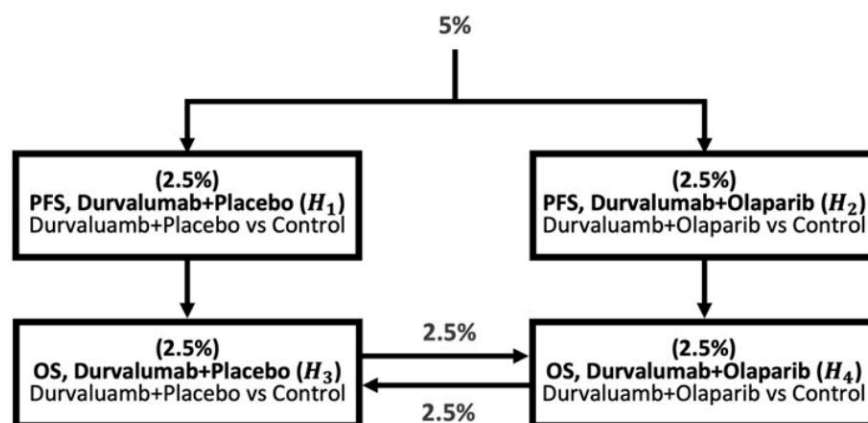
En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Contrôle du risque alpha et stratégie d'analyse

La gestion de l'inflation du risque alpha utilisait une approche hiérarchique du fait des 2 comparaisons (B vs A et C vs A) et des 2 critères (SSP et SG) pour un alpha global bilatéral de 5 %. La Figure 2 ci-après résume ces analyses :

<sup>20</sup> La survie sans progression est définie comme le délai entre la date de randomisation et le premier des événements comprenant l'évaluation radiographique de la progression de la maladie ou le décès toute cause en absence de progression de la maladie. Elle a été évaluée toutes les 9 semaines ( $\pm 1$  semaine) pendant les 18 premières semaines (à partir de la date de randomisation) Puis toutes les 12 semaines ( $\pm 1$  semaine) par la suite jusqu'à la progression radiologique de la maladie.

<sup>21</sup> La survie globale est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.



Note: Alpha levels presented in this figure are 2-sided.  
 H = Hypothesis; OS = Overall survival; PFS = Progression-free survival; vs = Versus.

**Figure 2 - Figure résumant l'ensemble des analyses pré spécifiées au protocole - Étude DUO-E (Population ITT)**

Une analyse de futilité de la SSP des groupes B vs A, et C vs A déterminée par un comité de revue indépendant (CRI), devait intervenir environ 2 mois après le dernier sujet randomisé et quand au moins 50 % du nombre total d'événements requis avaient été observés (soit 150 sur les 299 attendus pour le groupe A vs B et 141 des 281 attendus pour C vs A). Le seuil de futilité retenu était un HR > 1,5 dans le groupe expérimental. Aucun contrôle du risque alpha lié à cette analyse n'est décrit. Cette analyse de futilité a été réalisée en date de point du 30 juin 2022 sur 283 événements et 111 décès observés, avec un HR d'événement ≤ 1,15 pour les 2 comparaisons (B vs A et C vs A). Le seuil de futilité n'ayant pas été atteint, la poursuite de l'étude a été recommandée par le CRI.

Par ailleurs, deux analyses intermédiaires de la survie globale devaient être réalisées avant l'analyse terminale. Le contrôle du risque alpha était assuré par la procédure de Lan deMets approchant la méthode de O'Brien et Fleming, permettant de tenir compte de la fraction d'information à chaque analyse. La 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire de la SG qui devait être réalisée après observation de 208 décès pour chaque comparaison (74 % des 280 décès attendus) a été faite au moment de l'analyse primaire de la SSP et les résultats sont présentés dans cet avis. La seconde analyse intermédiaire devrait avoir lieu après 244 décès (87 %) pour chaque comparaison.

## Population de l'étude

A la date de point du 12 avril 2023, pour l'analyse principale de la SSP, au total de 718 patientes dont 575 patientes (80,1 %) avec un statut tumoral pMMR (périmètre concerné par la demande), a été randomisé avec :

- **241 patientes dans le groupe A (groupe contrôle) ;**
- **238 patientes dans le groupe B (groupe durvalumab) ;**
- **239 patientes dans le g roupe C (groupe durvalumab + olaparib).**

Il y a eu respectivement 757 (80,1 %) et 141 (19,6 %) patientes avec un statut pMMR et dMMR. Il est à noter que le statut de 2 patientes incluses était inconnu. Toutes les patientes randomisées ont été incluses dans l'analyse de la population ITT.

Les principales caractéristiques des patientes ont été comparables entre les 3 groupes.

A l'inclusion, l'âge médian de l'ensemble des patientes randomisées était de 64 ans (min-max = 22 - 86) avec 46,9 % des patientes avec un âge ≥ 65 ans. A l'exception d'une patiente qui avait un score ECOG 1, les patientes avaient un score ECOG 0 ou 1 (respectivement 66,6 % et 33,3 %).

## Caractéristiques liées au cancer de l'endomètre

La majorité des patientes avait un stade FIGO IV au diagnostic initial (48,7 %), 19,1% des patientes avaient un stade FIGO III et 27,0 % avaient un stade FIGO I.

Les types de cancer de l'endomètre les plus fréquents étaient le carcinome endométrioïdes (60,2 %), l'adénocarcinome séreux (21,4 %) et le carcinosarcome (7,1 %).

La majorité des patientes avaient des tumeurs de grade 3 ou peu différenciées au diagnostic (39,4 %).

Au total, 229 patientes (31,9 %) avaient reçu une radiothérapie pelvienne externe antérieurement et 156 patientes (21,7 %) avaient reçu un traitement systémique anticancéreux aux stades antérieurs.

Les traitements systémiques anticancéreux antérieurs les plus fréquemment reçus (>1 %) étaient le carboplatine pour 18,4 % des patientes, le paclitaxel pour 17,4 % des patientes, le cisplatine pour 4,3 % des patientes, la doxorubicine pour 1,4 % des patientes et le docétaxel pour 1,0 % d'entre elles.

## Résultats sur le critère de jugement principal (SSP dans la population ITT)

L'analyse principale de la SSP dans la population ITT a été réalisée à la date de point du 12 avril 2023 lors de la survenue de 438 événements sur 718 patientes (61 % de données matures en moyenne dans les 3 groupes de traitement) (voir Figure 3).

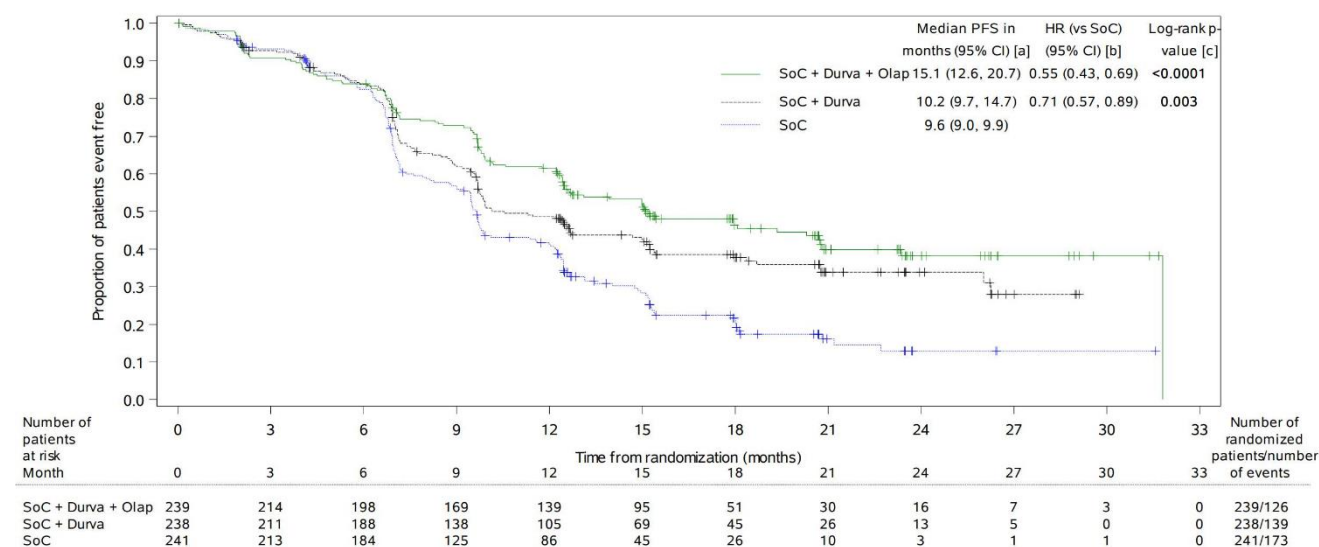


Figure 3 - Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression (évaluation de l'investigateur basée sur les critères RECIST 1.1) - Étude DUO-E (population ITT)

La durée médiane de suivi a été de 15,4 mois dans le groupe B et le groupe C et de 12,6 mois dans le groupe A (contrôle).

**Il est à noter que l'indication sollicitée par le laboratoire pour cette demande d'extension d'indication ne repose que sur les résultats de la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe A (groupe contrôle).**

## Comparaison du groupe B par rapport au groupe A (Population non concernée par la demande ; 65,1 % de données matures) :

Le durvalumab en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab a démontré sa supériorité par



rapport à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) seule sur la survie sans progression :

- 123/238 (51,7 %) patientes ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe B versus 149/241 (61,8 %) patientes dans le groupe A.  
La médiane de SSP a été de : 10,2 [9,7 ; 14,7] vs 9,6 mois [9,0 ; 9,9] avec un  $HR_{BvsA} = 0,71$  ( $IC_{95\%} = [0,57 ; 0,89]$  ;  $p = 0,003$ ).

Il est à noter que les résultats de l'analyse de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. En revanche, le test d'interaction réalisé lors des analyses en sous-groupe a indiqué une interaction quantitative positive impliquant le statut MMR tumoral (avec des résultats suggérant un effet du durvalumab plus important chez les femmes avec une tumeur dMMR) et la région géographique.

**Comparaison du groupe C par rapport au groupe A (Population concernée par la demande ; 62,3 % de données matures) :**

Le durvalumab en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab et olaparib **a démontré sa supériorité par rapport** à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) suivie par un traitement d'entretien par double placebo **sur la survie sans progression** :

- 102/239 (43,5 %) patientes ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe C versus 149/241 (61,8 %) patientes dans le groupe A.  
**La médiane de SSP a été de : 15,1 [12,6 ; 20,7] vs 9,6 mois [9,0 ; 9,9] avec un  $HR_{CvsA} = 0,55$  ( $IC_{95\%} = [0,43 ; 0,69]$  ;  $p < 0,0001$ ).**

Il est à noter que les résultats de l'analyse de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale et que le test d'interaction global, réalisé lors des analyses en sous-groupes n'a pas mis en évidence d'hétérogénéité d'effet.

**Tableau 1 : Résumé des principales données d'efficacité disponibles après l'analyse principale sur la SSP de l'étude DUO-E (date de point : 12/04/2023)**

| n                                       | Population ITT<br>dMMR/ MSI-H + pMMR/MSS<br>(n = 494) |                                  | Population concernée par l'évaluation<br>pMMR/ MSS<br>(n = 118) |                                 | Population non concernée par l'évaluation<br>dMMR/ MSI-H<br>(n = 376) |                                |
|---|---|----------------------------------|---|---------------------------------|---|--------------------------------|
|   | Groupe CTx<br>+ D → D + O<br>(n=249)                  | Groupe con-<br>trôle<br>(n=241)  | Groupe CTx<br>+ D → D + O<br>(n=191)                            | Groupe con-<br>trôle<br>(n=192) | Groupe CTx<br>+ D → D + O<br>(n=48)                                   | Groupe con-<br>trôle<br>(n=49) |
| <b>Survie sans progression</b>          |   |                                  |   |                                 |   |                                |
| n (%) d'événements                      | 126 (52,7)  | 173 (71,8)                       | 108 (56,5)  | 148 (77,1)                      | 18 (37,5)   | 25 (51,0)                      |
| Médiane de SSP<br>[ $IC_{95\%}$ ], mois | <b>15,1</b><br><b>[12,6 ; 20,7]</b>                   | <b>9,6</b><br><b>[9,0 ; 9,9]</b> | 15,0<br>[12,4 ; 18,0]   | 9,7<br>[9,2 ; 10,1]             | 31,8<br>[12,4 ; NR]   | 7,0<br>[6,7 ; 14,8]            |
| Hazard ratio [ $IC_{95\%}$ ] ;<br>p     | <b>0,55 [0,43 ; 0,69] ;<br/>p &lt; 0,0001</b>         |                                  | 0,57 [0,44 ; 0,73]  |                                 | 0,41 [0,21 ; 0,75]  |                                |

**\* Résultats obtenus lors d'analyses réalisées avec gestion du risque alpha.**

\* dMMR, déficience du système de réparation des mésappariements des bases ; MSI-H, instabilité microsatellitaire ; pMMR, absence de déficience du système de réparation des mésappariements des bases ; MSS, absence d'instabilité microsatellitaire ; SSP, Survie sans progression ; SG, Survie Globale.

Il est à noter que dans le cadre des analyses sur la SSP les pourcentages de patientes sans progression suivants ont été observés :



- à 6 mois (83,8 % [78,4 ; 88,0] versus 82,5 % [76,9 ; 86,8], soit  $\Delta=1,3$ ) ;
- à 12 mois (48,5 % [41,8 ; 54,9] versus 41,1 % [34,6 ; 47,5], soit  $\Delta=7,8$ ) ;
- et à 18 mois (37,8 % [31,0 ; 44,5] versus 21,7 % [16,0 ; 27,9], soit  $\Delta=16,1$ ).

Il est à noter que l'analyse entre les groupes B vs C était exploratoire et ne sera donc pas décrite dans cet avis.

### Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha (SG dans la population ITT – 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire)

La première analyse intermédiaire de la survie globale a eu lieu simultanément à l'analyse principale de la SSP lorsque 199 décès (27,7 % de données matures) ont été observés dans l'ensemble des groupes. Le seuil de significativité ajusté retenu a été  $p < 0,0011$  pour la comparaison du groupe B par rapport au groupe A et de  $p < 0,0006$  pour la comparaison du groupe C par rapport au groupe A.

Les résultats de cette première analyse intermédiaire ne permettent pas de conclure significativement à un bénéfice sur la survie globale par rapport aux seuils statistiques de supériorité prédéfinis en ce qui concerne les comparaisons de chacun des 2 groupes expérimentaux par rapport au groupe contrôle (groupe B par rapport au groupe A et groupe C par rapport au groupe A).

### Autres résultats

Le laboratoire a également fourni les résultats de tests d'interaction afin d'évaluer l'homogénéité de l'effet traitement **selon le statut tumoral MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS)**. Ces résultats sont résumés ci-après :

- ➔ Aucune interaction statistiquement significative n'a été observée sur la SSP ( $p = 0,13$ ) dans le cadre **de la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe A (groupe contrôle)** [population concernée par la demande]. Ces résultats ne mettent pas en évidence d'hétérogénéité d'effet du durvalumab + olaparib en fonction du statut dMMR/MSS | pMMR/MSI-H.
- ➔ *Une interaction quantitative statistiquement significative a été observée sur la SSP ( $p = 0,036$ ) dans le cadre de la comparaison du groupe B (groupe durvalumab) par rapport au groupe A (groupe contrôle). Ces résultats mettent en évidence une hétérogénéité d'effet du durvalumab en fonction du statut tumoral dMMR/MSS | pMMR/MSI-H en faveur du statut dMMR/MSS.*

### Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'étude DUO-E, à l'aide de plusieurs questionnaires notamment par EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)<sup>22</sup> et l'EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)<sup>23</sup>. Compte tenu de l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère. Par conséquent, les résultats sur la qualité de vie sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans cet avis.

<sup>22</sup> Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

<sup>23</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers

### 3.2.2 Comparaisons indirectes (2024)

L'objectif de cette comparaison indirecte a été de comparer l'efficacité en termes de PFS du durvalumab en association à l'olaparib plus chimiothérapie versus dostarlimab (JIMPERLI) plus chimiothérapie sur la population de l'AMM (patientes avec cancer de l'endomètre avancé pMMR), puis sur des sous-groupes selon mutation P53.

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des articles pertinents (septembre 2023).

Au total, 2 essais randomisés en double aveugle conduits chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé/métastatique nouvellement diagnostiqué ou récurrent, ayant un comparateur commun (chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel) ont été sélectionnés :

- l'étude DUO-E précédemment décrite ; 80,1 % de patientes avec un statut tumoral pMMR périmètre concerné par la demande),
- l'étude RUBY-I comparant dostarlimab en association à carboplatine-paclitaxel suivie du dostarlimab en entretien vs placebo en association à carboplatine-paclitaxel suivie du placebo seul : (77 % de patientes avec un statut tumoral pMMR périmètre concerné par la demande).

Les critères de jugement étaient : la SSP et la SG. Les critères d'inclusion étaient similaires, sauf en ce qui concerne les régions de recrutement et l'antériorité d'un traitement anticancéreux, limitée à 6 mois dans RUBY et 12 mois dans DUO-E. Seuls les patientes avec statut tumoral pMMR (concernées par cette demande ont été incluses ; RUBY-I : 376/494 et DUO-E : 383/480).

Deux méthodes ont été appliquées pour estimer l'effet de durvalumab + olaparib (C) vs dostarlimab (B) via le comparateur commun (A).

#### Comparaison indirecte non ajustée selon la méthode de Bucher

Les caractéristiques des patientes incluses dans les deux essais sélectionnés pour cette analyse, notamment concernant des facteurs reconnus comme modificateurs d'effet, semblent suggérer une violation de l'hypothèse de transitivité.

En effet, on note par exemple :

- 5 % de malades de stade III dans l'essai DUO-E versus 18 % dans l'essai RUBY-I,
- 53 % de tumeurs endométrales dans l'essai DUO-E vs 45 % dans l'essai RUBY-I
- 30 % de patientes asiatiques dans l'essai DUO-E vs 3,4 % dans l'essai RUBY-I.

Les résultats de l'étude de comparaison indirecte ancrée, sans ajustement des différences entre les populations des essais, suggèrent qu'aucune différence significative entre les traitements ne peut être mis en évidence 0,75 (IC<sub>95%</sub> [0,53 ; 1,07]).

#### Comparaison « ajustée par appariement » (matching adjusted indirecte comparison, MAIC) ancrée sur un comparateur commun

On observe des différences entre les populations incluses dans les 2 essais sélectionnés :

- 5 % de malades de stade III dans l'essai DUO-E versus 18 % dans l'essai RUBY-I,
- 53 % de tumeurs endométrales dans l'essai DUO-E vs 47 % dans l'essai RUBY-I
- 30 % de patientes asiatiques dans l'essai DUO-E vs 3,5 % dans l'essai RUBY-I.

Dans le cadre de cette analyse, 2 variables sont prises en compte comme modificateurs d'effet dans le calcul des poids : la région géographique (Asie vs non) et le statut de la maladie (en regroupant les stades III et IV), or les 108 malades asiatiques se sont vus attribuer un poids nul.

Ainsi, sous réserve d'un seul modificateur d'effet et de son indépendance à la variable région géographique, on observe une estimation d'effet sur la SSP en faveur de la stratégie durvalumab + chimiothérapie-> durvalumab + olaparib vs dostarlimab + chimiothérapie → dostarlimab sur les patientes avec un statut tumoral pMMR/MSS avec : un HR estimé à 0,64 (IC<sub>95%</sub> [0,42-0,98]). Toutefois, la taille de l'effet est de faible précision, et les données semblent compatibles avec une quasi-absence d'effet (avec une borne supérieure à 0,98).

### Étude DUO-E

Pour rappel, les données cliniques d'efficacité et de tolérance issues de l'étude DUO-E ont précédemment été examinées par la Commission et décrits dans l'avis du 15 mai 2024<sup>18</sup>. Aucune nouvelle donnée n'ayant été soumise par le laboratoire les précédentes données sont décrites succinctement ci-après.

L'analyse de la tolérance a été réalisée chez les patientes ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, selon le traitement effectivement reçu. Au total, 487 patientes sur les 494 incluses ont été intégrées dans l'analyse de tolérance : 236 patientes dans le groupe A, 235 patientes dans le groupe B et 238 patientes dans le groupe C.

Durant l'étude, l'exposition à la chimiothérapie a été similaire entre les 3 groupes de traitement. Les durées médianes de traitement dans les 3 groupes de traitement sont indiquées dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Étude DUO-E : durées médianes d'exposition aux traitements dans les 3 groupes de traitement (population de tolérance)

| Durée médiane d'exposition au traitement en semaine (min-max) | Totalité de l'étude                   |   |  |
|---|---------------------------------------|---|--|
|   | Groupe A (groupe contrôle)<br>(N=236) | Groupe B (groupe durvalumab)<br>(N=235) | Groupe C (groupe durvalumab + olaparib)<br>(N=238) |
| carboplatine/ paclitaxel                                      | 18,1 (0,7-32,7)                       | 18,1 (0,9-29,3)                         | 18,1 (0,7-30,1)                                    |
| durvalumab/ placebo   | 35,3 (0,7-141,3)                      | 41,1 (0,9-130,3)                        | 50,0 (0,7-140,3)                                   |
| olaparib/ placebo   | 24,0 (-0,3 -124,3) <sup>24</sup>      | 32,4 (0,9-113,3)                        | 38,1 (0,3-122,6)                                   |

#### ➔ Ensemble des événements indésirables

Dans l'ensemble des 3 groupes de traitement, la grande majorité des patientes a rapporté au moins un événement indésirable (EI), des EI de grade 3 ou 4 ont été notifiés chez plus de 50 % des patientes et des EI graves ont été rapportés chez environ 1/3 d'entre elles. Les EI reportés dans le cadre de l'étude DUO-E sont résumés dans le Tableau 3 ci-après :

<sup>24</sup> Dans le bras SoC, une patiente a présenté une exposition négative à l'olaparib/placebo de -0,3 semaines en raison d'une erreur de saisie de données brutes (où la date de début d'une période d'exposition était postérieure à la date de fin).

**Tableau 3 : Résumé des événements indésirables rapportés dans l'étude DUO-E**

| Événements indésirables, n (%)  | Totalité de l'étude                |                                      |   | Phase de traitement d'entretien    |                                      |   |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|---|
|   | Groupe A (groupe contrôle) (N=236) | Groupe B (groupe durvalumab) (N=235) | Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (N=238) | Groupe A (groupe contrôle) (N=169) | Groupe B (groupe durvalumab) (N=183) | Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (N=192) |
| Au moins un EI  | 236 (100)                          | 232 (98,7)                           | 237 (99,6)                                      | 143 (84,6)                         | 158 (86,3)                           | 184 (95,8)                                      |
| EI de grades $\geq 3$   | 133 (56,4)                         | 129 (54,9)                           | 160 (67,2)                                      | 28 (16,6)                          | 30 (16,4)                            | 79 (41,1)                                       |
| EI grave  | 73 (30,9)                          | 73 (31,1)                            | 85 (35,7)                                       | 19 (11,2)                          | 22 (12,0)                            | 42 (21,9)                                       |
| EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement (durvalumab/placebo) | 19 (8,1)                           | 26 (11,1)                            | 22 (9,2)  | 4 (2,4)                            | 9 (4,9)                              | 16 (8,3)  |
| EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement (olaparib/placebo)   | 5 (2,1)                            | 11 (4,7)                             | 21 (8,8)  | 5 (3,0)                            | 10 (5,5)                             | 21 (10,9)                                       |
| EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement (SoC)                | 32 (13,6)                          | 31 (13,2)                            | 31 (13,0)                                       | 1 (0,6)                            | 2 (1,1)                              | 1 (0,5)   |
| Décès   | 82 (34,0)                          | 65 (27,3)                            | 52 (21,8)                                       | /                                  | /                                    | /   |

Les EI les plus fréquents ( $\geq 30$  % dans au moins l'un des trois groupes de traitement) ont été dans le :

- Groupe A : anémie (54,2 %), alopecie (50,0 %), nausées (44,5 %), fatigue (36,9 %) et constipation (34,3 %) ;
- Groupe B : alopecie (50,2 %), anémie (47,2 %), nausées (40,9 %), fatigue (34,9 %), diarrhées (31,5%) et arthralgies (30,2 %) ;
- Groupe C : anémie (61,8 %), nausées (54,6 %), alopecie (50,8 %), fatigue (39,1 %) et constipation (32,8 %).

### ➔ Événements indésirables de grade 3 ou 4

Les EI de grade 3 ou 4 rapportés dans cette étude sont résumés dans le Tableau 4 ci-après ont été majoritairement de nature hématologique.

**Tableau 4 : Événements indésirables de grade maximum 3 ou 4 ( $\geq 2$  % quel que soit le bras) – Étude DUO-E (population SAS)**

|   | Totalité de l'étude                |                                      |   | Phase de traitement d'entretien    |                                      |   |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|---|
|   | Groupe A (groupe contrôle) (N=236) | Groupe B (groupe durvalumab) (N=235) | Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (N=238) | Groupe A (groupe contrôle) (N=169) | Groupe B (groupe durvalumab) (N=183) | Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (N=192) |
| Patientes avec un EI de grade maximum 3 ou 4, N (%) | 126 (53,4)                         | 125 (53,2)                           | 155 (65,1)                                      | 26 (15,4)                          | 30 (16,4)                            | 76 (39,6)                                       |

### – Événements indésirables graves (EIG)

Les EIG les plus fréquemment rapportés ( $\geq 2$  % des patientes) dans l'ensemble de l'étude ont été :

- Groupe A : l'anémie, la neutropénie fébrile et l'infection urinaire ;
- Groupe B : aucun ;
- Groupe C : l'anémie, la neutropénie fébrile, l'infection urinaire et la neutropénie.

#### – Événements indésirables conduisant au décès

Aucun événement indésirable fatal n'a été considéré par l'investigateur comme étant relié au traitement à l'étude :

- Groupe A : 8 patientes (3,4 %) décédées (2 décès de cause inconnue, 1 cas de COVID-19, 1 cas de pneumonie par inhalation, 1 cas de choc septique, 1 cas de sepsis urinaire, 1 cas d'embolie pulmonaire et 1 cas d'insuffisance respiratoire) ;
- Groupe B : 4 patientes (1,7 %) décédées (1 décès de cause inconnue, 1 cas d'infarctus du myocarde, 1 cas de détérioration physique générale et 1 cas d'insuffisance rénale) ;
- Groupe C : 5 patientes (2,1 %) sont décédées (1 cas de septicémie, 1 cas d'insuffisance respiratoire aiguë, 1 cas de défaillance multiviscérale généralisée et 2 cas d'arrêts cardiaques).

#### – Événements d'intérêt particulier

**Olaparib (phase d'entretien uniquement)**

**Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë** : aucun événement n'a été rapporté au cours de l'étude.

**Nouvelles tumeurs malignes primaires**

- Groupe A : 3 patientes (1,3 %) (1 cas de mélanome, 1 cas de cancer papillaire de la thyroïde et 1 cas de néoplasme rénal)
- Groupe B : 1 patiente (0,4 %) (1 cas de carcinome invasif du sein)
- Groupe C : 2 patientes (0,8 %) (1 cas d'adénocarcinome du côlon et 1 cas de tumeur neuroendocrine).

**Pneumopathies** : 1 patiente (0,4 %) dans le groupe A, 4 patientes (1,7 %) dans le groupe B et 12 patientes (5,0 %) dans le groupe C ; majoritairement de faible grade, elles sont survenues pendant le traitement d'entretien.

**Durvalumab (respectivement pour l'ensemble de l'étude et la phase d'entretien) : les pneumopathies et les réactions à la perfusion sont survenus de façon variable selon les groupes de traitement (entre 0 et 10,2 %).**

### 3.2.3 Données issues du PBRER et du Plan de Gestion des Risques (PGR)

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 du durvalumab**

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

D’après le dernier PBREER (*Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) de LYNPARZA (olaparib) couvrant la période du 16/12/2021 au 15/12/2022, l’exposition post-commercialisation à LYNPARZA est estimée à environ 141 522 patients-années (18 496 patients-années pour les gélules et 66 684 patients-années pour les comprimés). Durant cette période, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n’a été rapporté et aucun changement concernant des données relatives à la sécurité de l’olaparib n’a été faite dans le RCP.

**PGR de l’olaparib**

Le résumé des risques du PGR d’olaparib (Version 30) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Risques et informations manquantes suivis dans le cadre du PGR de l’olaparib

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | Syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë (SMD/LAM)  |
| Risques importants potentiels | Nouvelles tumeurs malignes primitives<br>Effets sur la survie embryo-fœtale et anomalie du développement |
| Informations manquantes       | Exposition à long terme / toxicité potentielle à l’olaparib  |

Le RCP de LYNPARZA (olaparib) mentionne qu’un hémogramme doit être obtenu avant le début du traitement par olaparib et surveillé chaque mois afin d’identifier des signes éventuels de toxicité hématologique pendant le traitement.

Si un SMD et/ou une LAM sont suspectés, le patient doit être adressé à un hématologue pour des examens approfondis incluant une analyse de la moelle osseuse et un prélèvement sanguin pour analyse cytogénétique. Si, à la suite des investigations conduites pour toxicité hématologique prolongée, le diagnostic de SMD et/ou de LAM est confirmé, le traitement par olaparib doit être arrêté et le patient traité de façon appropriée.

**3.3 Données d’utilisation**

Sans objet.

**3.4 Modification du parcours de soins**

L’association IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) n’est pas susceptible d’améliorer les commodités d’emploi et le parcours de soin.

**3.5 Programme d’études**

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



### → Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne déclare pas avoir d'autre étude en cours dans cette indication.

### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du cancer de l'ovaire.

## 4. Discussion

Dans l'indication sollicitée par le laboratoire pour cette demande d'extension d'indication, IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) :

- IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) a démontré sa supériorité en termes de survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel seule (suivie d'une phase d'entretien par placebo) dans une étude de phase III (étude DUO-E), randomisée, en double aveugle réalisée chez 718 patientes atteintes de cancer de l'endomètre de stade avancé (stade III ou IV) nouvellement diagnostiqué ou récurrent sur la survie sans progression (SSP) :  $HR_{CvsA} = 0,55$ , ( $IC_{95\%} = [0,43 ; 0,69]$ ,  $p < 0,0001$ ). La médiane de survie sans progression a été de 15,1 mois, ( $IC_{95\%} = [12,6 ; 20,17]$ ) dans le groupe durvalumab + olaparib *versus* 9,6 mois, ( $IC_{95\%} = [9,0 ; 9,9]$ ) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de 5,5 mois.

Les résultats de la première analyse intermédiaire sur la survie globale qui a été réalisée simultanément à l'analyse principale de la SSP (environ 28 % de données matures) ne permettent pas de conclure significativement à un bénéfice sur la survie globale par rapport aux seuils statistiques de supériorité prédéfinis en ce qui concerne la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe A (groupe contrôle).

Par ailleurs, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence, à ce jour, de résultats statistiquement significatifs sur la survie globale justifiant de la supériorité du durvalumab en association au carboplatine et au paclitaxel, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab et olaparib par rapport à la chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel seule ;
- l'absence, à ce jour, de données comparatives robustes justifiant l'apport thérapeutique de l'olaparib en phase d'entretien et en association au durvalumab après une phase d'induction par une chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel en association au durvalumab ;
- la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe contrôle A a été introduite en juin 2022 soit après la fin des inclusions des patientes dans l'étude ; de même l'analyse de futilité (également réalisée en juin 2022) réalisée en ouvert a été basée sur des estimations de taille d'effet de la PFS, sans contrôle du risque alpha. Par conséquent il n'est pas possible de s'assurer de la non-communication du détail de ces estimations au promoteur ;
- la comparaison entre les groupes C (groupe durvalumab + olaparib) et B (groupe durvalumab) planifiée comme « exploratoire » du fait d'une absence du contrôle du risque alpha, a rapporté un bénéfice chez les seuls malades pMMR (alors que le test d'interaction est non significatif,  $p=0,13$ , contrairement à l'observation d'une hétérogénéité d'effet en PFS des groupes B vs A avec  $p=0,03$ ) ;
- le profil de tolérance médiocre du traitement dans le groupe C (groupe durvalumab + olaparib) qui est marqué par un surcroît de toxicité par rapport aux autres groupes concernant les EI de

- grade 3 ou 4 qui sont rapportés chez 2/3 des patientes (essentiellement une anémie et une neutropénie, mais aussi des syncopes et des troubles digestifs) ;
- les données de qualité de vie de nature exploratoire dont aucune conclusion formelle ne peut être tirée ;
  - par ailleurs, les données soumises issues de comparaisons indirectes ne semblent pas permettre de situer cette séquence de traitements par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la chimiothérapie, déjà disponible via le dispositif accès précoce pour une population large (traitement du cancer de l'endomètre avancé qui présente ou ne présente pas une déficience du système de réparation des mésappariements des bases / instabilité microsatellitaire [dMMR/MSI-H ou pMMR/MSS] ainsi que pour les patientes dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu et candidate à un traitement systémique.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire d'IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib), sur la morbidité. Toutefois, l'impact supplémentaire sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

Au demeurant, il n'existe pas de données robustes permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) qui dispose d'une indication dans ce contexte.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Jusqu'à la prise en compte des résultats des études RUBY (dostarlimab) et DUO-E (durvalumab), la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent sans déficience du système de réparation des mésappariements des bases (pMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSS) et candidates à un traitement systémique reposait sur une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine<sup>2, 5, 8</sup>.

Dans l'indication susmentionnée, IMFINZI (durvalumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) en association à LYNPARZA (olaparib) est un traitement de première ligne.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de l'endomètre est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.

- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques possédant une AMM mais n'ayant pas été évaluées par la CT à la date du présent avis (cf. paragraphe 2.2 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ➔ Les spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) sont des traitements de première ligne dans l'indication IMFINZI (durvalumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) en association à LYNPARZA (olaparib) pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent qui ne présentent pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases (pMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSS) et candidates à un traitement systémique.

#### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de la réponse au besoin identifiée avec :
  - un impact supplémentaire établi sur la morbidité ;
  - un impact supplémentaire attendu sur la mortalité malgré une efficacité établie d'IMFINZI (durvalumab) seulement en population ITT (population plus large que la population concernée par cette évaluation ;
  - une absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie ;
  - une absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;
  - une absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie,

IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) ne sont pas susceptibles 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), solution à diluer pour perfusion, et LYNPARZA (olaparib), comprimé pelliculé, est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'IMFINZI (durvalumab), solution à diluer pour perfusion, et LYNPARZA (olaparib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III DUO-E du durvalumab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab en association à l'olaparib, en termes de survie sans progression radiologique dans la population ITT un HR = 0,55, (IC<sub>95%</sub> = [0,43 ; 0,69]), p < 0,0001. La médiane de survie sans progression a été de 15,1 mois, (IC<sub>95%</sub> = [12,6 ; 20,17]) dans le groupe durvalumab + olaparib versus 9,6 mois, (IC<sub>95%</sub> = [9,0 ; 9,9]) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de 5,5 mois ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'une supériorité du durvalumab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab en association à l'olaparib, en termes de survie globale, dans la population ITT (comprenant 80 % de patientes pMMR/MSS) évaluée au travers d'une analyse intermédiaire ;
- l'absence d'analyse de la survie globale spécifiquement prévue dans le protocole pour le sous-groupe de patientes pMMR/MSS dans l'étude DUO-E ;
- l'absence, à ce jour, de données comparatives robustes justifiant l'apport thérapeutique de l'olaparib en phase d'entretien et en association au durvalumab après une phase d'induction par une chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel en association au durvalumab ;
- les données soumises issues d'une comparaison indirecte entre l'étude RUBY (étude pivotal de JEMPERLI (dostarlimab)) et l'étude DUO-E (étude pivotal de l'association IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib)) ne permettent pas de mieux positionner cette séquence de traitements par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la chimiothérapie suivi par dostarlimab en monothérapie, du fait de faiblesses méthodologiques rendant difficile l'interprétation des résultats ;
- un profil de tolérance notamment marqué par des EI de grade 3 ou 4 de type hématologiques, digestifs, survenue de syncopes rapportés chez 2/3 des patientes du groupe C (durvalumab + olaparib) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

**la Commission considère qu'IMFINZI (durvalumab), solution à diluer pour perfusion, et LYNPARZA (olaparib), comprimé pelliculé, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patients adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent, avec un statut tumoral pMMR/ MSS.**

## 5.5 Population cible

La population cible d'IMFINZI (durvalumab), en association avec le carboplatine et le paclitaxel suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib), dans cette indication est représentée par les patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent qui ne présentent pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases (pMMR)/une instabilité microsatellitaire (MSS) et candidates à un traitement systémique.

Selon GLOBOCAN, le nombre de cas de cancers de l'endomètre est estimé à 10 982 nouveaux cas par an<sup>25</sup>. La proportion de patientes atteintes de cancer de l'endomètre diagnostiquée à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV) est estimée à environ 25 %<sup>26,27</sup> (environ 2 745 patientes) et la proportion de patientes qui récidivent est estimée entre 10 et 30 %<sup>28</sup> (entre 1 098 et 3 295 patientes).

<sup>25</sup> Site : <https://gco.iarc.fr/>. Consulté le 22/08/2023.

<sup>26</sup> McMeekin S, Dizon D, Barter J et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul;138(1):18-23.

<sup>27</sup> Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):107-112

<sup>28</sup> de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* mars 2018;19(3):295-309.

Selon avis d'experts, environ 80 % de ces patientes recevront un traitement systémique (entre 3 074 et 4 832 patientes).

Parmi elles, environ 75 à 85 %<sup>29,30</sup> ne présente pas de déficience du système de réparation des mé-sappariements des bases (pMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSS) (environ entre 2964 et 3360 cas).

**La population cible est estimée entre 2965 à 3360 nouveaux cas par an.**

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de la deuxième analyse intermédiaire sur la SG et des résultats finaux de l'étude DUO-E en cours (résultats attendus pour 2026).

La Commission souhaite en particulier être destinataire des résultats finaux de survie globale lorsqu'ils seront disponibles. Ces résultats finaux devront également être soumis selon les sous-groupes d'intérêt à l'aide d'une méthodologie robuste.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>29</sup> Nagle CM, O'Mara TA, Tan Y, Buchanan DD, Obermair A, Blomfield P, Quinn MA, Webb PM, Spurdle AB; Australian Endometrial Cancer Study Group. Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. J Gynecol Oncol. 2018 May;29(3)

<sup>30</sup> IUCT-Oncopole Toulouse Classification morpho-moléculaire des carcinomes de l'endomètre OMS 2020 ESGO/ESTRO/ESP 2020 INCA 2021, Réunion régionale de biologie moléculaire Réunion régionale de biologie moléculaire « Classification moléculaire des cancers de l'endomètre »