

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****durvalumab**
IMFINZI 50 mg/ml,
solution à diluer pour perfusion
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 l'indication : « IMFINZI, en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi par IMFINZI en monothérapie, est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent avec déficience du système MMR (dMMR). »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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 monothérapie, 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 dMMR/ MSI-H.</p> <p>Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab).</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">– 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 monothérapie, en termes de survie sans progression radiologique dans la population ITT avec un $HR_{BvsA} = 0,71$ ($IC_{95\%} = [0,57 ; 0,89]$; $p = 0,003$). La médiane de survie sans progression a été de 10,2 mois, ($IC_{95\%} = [9,7 ; 14,7]$) dans le groupe durvalumab <i>versus</i> 9,6 mois, ($IC_{95\%} = [9,0 ; 9,9]$) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de 0,6 mois ; <p>et ce malgré :</p> <ul style="list-style-type: none">– 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,

	<p>en termes de survie globale, dans la population ITT (comprenant 20% de patientes dMMR/MSI-H) évaluée au travers d'une analyse intermédiaire ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'absence d'analyse de la survie globale spécifiquement prévue dans le protocole pour le sous-groupe de patientes avec un statut tumoral dMMR/MSI-H dans l'étude DUO-E ; – un surcroît de toxicité par rapport aux autres groupes concernant les EI de grade 3 ou 4 qui sont rapportés chez environ 50 % des patientes (essentiellement 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) ; <p>la Commission considère que IMFINZI (durvalumab) solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent, avec un statut tumoral dMMR.</p>
Population cible	La population cible est estimée entre 593 à 988 nouveaux cas par an.
Recommandations particulières	Sans objet.
Demande de données complémentaires	<p>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 respectivement pour 2025 et 2026).</p> <p>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.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude DUO-E	8
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues du PBRER et du Plan de Gestion des Risques (PGR)	17
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indications concernées par l'évaluation	« IMFINZI, en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi par IMFINZI en monothérapie, est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent avec déficience du système MMR (dMMR). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	durvalumab (L01FF03) IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) – 1 flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1)
Laboratoire	AstraZeneca (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2018 – Date des rectificatifs et teneur (variation de type II) : 26/07/2024 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. Par ailleurs, 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 en 2025) de et les résultats finaux (prévus en décembre 2026) de l'étude DUO-E.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Posologies dans les indications évaluées	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. Traitement d'entretien : Traitement d'entretien par IMFINZI 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer aux RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1k) entièrement humain.
Mécanisme d'action	IMFINZI (durvalumab) est un inhibiteur PD-1/PDL-1 qui augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	<p>Aux Etats-Unis, IMFINZI (durvalumab) dispose d'une AMM dans une indication superposables</p> <p>En Europe, des demandes de prise en charge sont en cours dans cette indication.</p>
Autres indications de l'AMM	<p>Pour rappel :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans le traitement des cancers du poumon, des voies biliaires, du CBNPC, du carcinome hépatocellulaire ainsi que du cancer de l'endomètre avec statut tumoral pMMR. <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 11 décembre 2024. • Date d'adoption : 15 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : contribution écrite de l'association IMAGYN. – Expertise externe : Oui

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^{ème} 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 ans¹. 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)².

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 FIGO³ 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 métastatique (stades FIGO III/IV).⁴ 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 présentent 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.⁵ Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

¹ InCa – Site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

² 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>

³ Federation of Gynecology and Obstetrics

⁴ 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

⁵ 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>.

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.⁶ Il survient majoritairement chez les femmes ménopausées. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans.⁷ Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment la prise d'oestrogènes, un âge > 45 ans, l'obésité, l'utilisation de tamoxifène pendant > 2 ans, un syndrome de Lynch et des antécédents de radiothérapie pelvienne.^{7,8}

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 2023⁹ :

- **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.**
- **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^{10,11}, 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.

⁶ Site : <https://gco.iarc.fr/>. Consulté le 22/08/2023.

⁷ 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>.

⁸ Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr;35(2):157-165.

⁹ Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Cancer de l'endomètre localisé. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

¹⁰ Abu-Rustum NR. Updates to the Management of Endometrial Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. mai 2024;22(Supplement):e245014.

¹¹ 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

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 récurrent¹². 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^{13,14} 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

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 IMFINZI (durvalumab) en monothérapie 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 comparatives¹⁵.

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 systémique¹⁶.

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

¹² 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)

¹³HAS. 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique »¹⁷ 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 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. Il est à noter que cette étude a compris une évaluation de l'effet du durvalumab en association à l'olaparib pour le traitement d'entretien suivant un traitement d'induction par durvalumab en association à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel chez ces patientes.

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 (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^{ère} 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^{ème} semestre de l'année 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) :

¹⁷ 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)

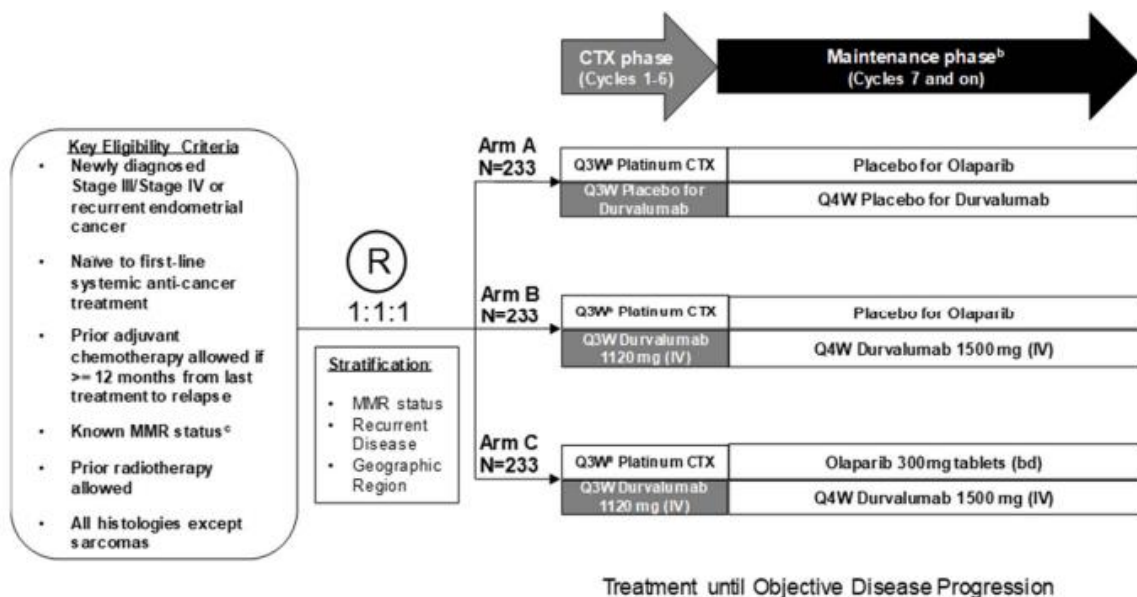


Figure 1 - Schéma de l'étude DUO-E

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/m² 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 la demande d'extension d'indication ne repose que sur les résultats de la comparaison du groupe B (groupe durvalumab) par rapport au groupe A (groupe contrôle). Pour rappel, cette demande concerne une sous-population de patientes incluses (dMMR/MSI-H).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été :

- **La survie sans progression (SSP)¹⁸ dans la population ITT (*Intention de traiter*)** évaluée par l'investigateur 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 (comparaison d'intérêt pour la présente demande) et les groupes C vs A, 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 :

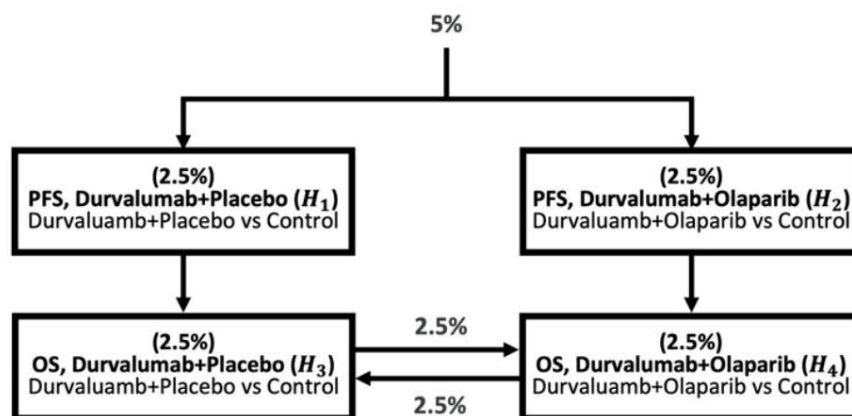
- **La survie globale (SG)¹⁹ dans la population ITT**

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 :



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).

¹⁸ 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 (± 1 semaine) pendant les 18 premières semaines (à partir de la date de randomisation) puis toutes les 12 semaines (± 1 semaine) par la suite jusqu'à la progression radiologique de la maladie.

¹⁹ 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.

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 les groupes 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 $\leq 1,15$ pour les 2 comparaisons (groupes 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^{ère} 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 143 patientes (19,9 %) avec un statut tumoral dMMR (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 groupe 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 endométoïdes (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).

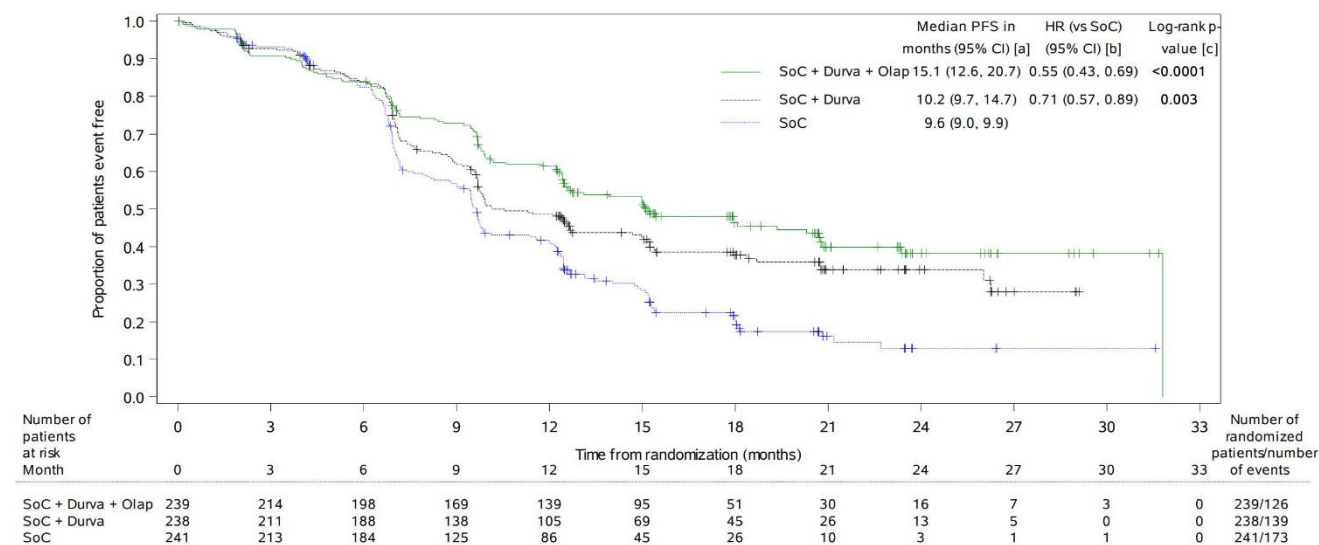


Figure 3 - Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression (évaluation de l'investigateur basée sur les critères RECIST 1.1) - Étude DUO-E (population ITT)

La durée médiane de suivi a été de 15,4 mois dans le groupe B et 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 repose sur les résultats de la comparaison du groupe B (groupe durvalumab) par rapport au groupe A (groupe contrôle).

Comparaison du groupe B par rapport au groupe A (Population 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] soit une différence en valeur absolue de 0,6 mois, 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 non 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 dMMR/ MSI-H + pMMR/MSS (n=494)		Population dMMR/MSI-H (concernée par l'évaluation) (n=376)		Population pMMR/MSS (n=118)	
	Groupe CTx + D → D (n=238)	Groupe con- trôle (n=241)	Groupe CTx + D → D (n=46)	Groupe con- trôle (n=49)	Groupe CTx + D → D (n=191)	Groupe con- trôle (n=192)
Survie sans progression						
n,(%) d'événements	85 (35,7)	96 (39,8)	15 (32,6)	25 (51,0)	124 (64,6)	148 (77,1)
Médiane de SSP [$IC_{95\%}$], mois	10,2 [9,7 ; 14,7]	9,6 [9,0 ; 9,9]	NR [NR ; NR]	7,0 [6,7 ; 14,8]	9,9 [9,4 ; 12,5]	9,7 [9,2 ; 10,1]
Hazard ratio [$IC_{95\%}$] ; p	0,71 [0,57 ; 0,89] ; p = 0,003		0,42 [0,22 ; 0,80]		0,77 [0,60 ; 0,97]	

* **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 (population ITT) :

- 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 dans le cadre des analyses sur la SSP les pourcentages de patientes sans progression suivants ont été observés (population dMMR/MSI-H) :

- à 6 mois (90,6 % [76,9 ; 96,4] versus 73,1 % [56,6 ; 84,2], soit $\Delta=17,5$) ;
- à 12 mois (67,9 % [51,1 ; 80,0] versus 43,3 % [27,3 ; 58,3], soit $\Delta=24,6$) ;
- et à 18 mois (67,9 % [51,1 ; 80,0] versus 31,7 % [16,7 ; 47,9], soit $\Delta=36,2$).

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^{ère} 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.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes B et A sur la survie globale. 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 :

- 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)** [population concernée par la demande]. 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.
- *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). Ces résultats ne mettent pas en évidence d'hétérogénéité d'effet du durvalumab + olaparib en fonction du statut dMMR/MSS | pMMR/MSI-H.*

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*)²⁰ et l'EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)²¹. 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.

3.3 Profil de tolérance

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 2024¹⁸. Aucune nouvelle

²⁰ 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).

²¹ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers

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) (N=236)	Groupe B (groupe durvalumab) (N=235)	Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (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) ²²	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 :

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 ≥ 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)

²² 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).

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)
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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 %).

3.3.1 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).

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

IMFINZI (durvalumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

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

- **Dans l'indication évaluée**

Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire et de l'analyse finale de la survie globale de l'étude DUO-E sont attendus respectivement en 2025 et en 2026.

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

4. Discussion

Dans l'indication sollicitée par le laboratoire pour la 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) :

- IMFINZI (durvalumab) 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 : $HR_{BvsA} = 0,71$ ($IC_{95\%} = [0,57 ; 0,89]$; $p = 0,003$). La médiane de survie sans progression a été de 10,2 mois, ($IC_{95\%} = [9,7 ; 14,7]$) dans le groupe durvalumab *versus* 9,6 mois, ($IC_{95\%} = [9,0 ; 9,9]$) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de 0,6 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) n'ont pas montré de bénéfice sur la survie globale par rapport aux seuils statistiques de supériorité prédéfinis en ce qui concerne la comparaison du groupe B (groupe durvalumab) par rapport au groupe A (groupe contrôle) ($0,77 [0,56 ; 1,07]$; non significatif)

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 ;
- 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 du groupe B (groupe durvalumab) vs le groupe A (groupe contrôle) avec $p=0,03$) ;
- le profil de tolérance médiocre du traitement dans le groupe B (groupe durvalumab) 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 environ 50 % 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 permettent pas de situer cette séquence de traitements par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la chimiothérapie, déjà disponible en accès précoce pour une population large sans distinction du statut de déficience du système MMR.

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), 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) 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 qui présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique reposait sur une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine^{2, 5, 8}.

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 monothérapie est un traitement de première ligne.

Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab).

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) est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques possédant une AMM (cf. paragraphe 2.2 Comparateurs cliniquement pertinents).

- La spécialité IMFINZI (durvalumab) est un traitement 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 monothérapie 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 malgré une efficacité établie d'IMFINZI (durvalumab) seulement en population ITT (population plus large que la population de l'AMM concernée par cette évaluation ;
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité ;
 - 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) 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), solution à diluer pour perfusion, 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, 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 monothérapie, en termes de survie sans progression radiologique dans la population ITT avec un $HR_{BvsA} = 0,71$ ($IC_{95\%} = [0,57 ; 0,89]$; $p = 0,003$). La médiane de survie sans progression a été de 10,2 mois, ($IC_{95\%} = [9,7 ; 14,7]$) dans le groupe durvalumab versus 9,6 mois, ($IC_{95\%} = [9,0 ; 9,9]$) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de 0,6 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 20 % de patientes dMMR/MSI-H) 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 dMMR/MSI-H dans l'étude DUO-E ;
- un surcroît de toxicité par rapport aux autres groupes concernant les EI de grade 3 ou 4 qui sont rapportés chez environ 50 % des patientes (essentiellement 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 qu'IMFINZI (durvalumab), solution à diluer pour perfusion, apporte 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 dMMR/ MSI-H.

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) dans cette indication est représentée par les patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent qui présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) 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 an²³. 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 %^{24,25} (environ 2 745 patientes) et la proportion de patientes qui récidivent est estimée entre 10 et 30 %²⁶ (entre 1 098 et 3 295 patientes).

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

Parmi elles, environ 15 à 25 %^{27,28} présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) (environ entre 593 et 988 cas).

La population cible est estimée entre 593 à 988 nouveaux cas par an.

²³ World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO). Site : <https://gco.iarc.fr/>.

²⁴ 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.

²⁵ 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

²⁶ de Boer SM, Powell ME, Mileschkin 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.

²⁷ 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)

²⁸ 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 »

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

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