

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 22 octobre 2025

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication : « IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de platine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable, à haut risque de récurrence et sans mutations de l'EGFR ni réarrangements ALK ».

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Compte tenu :

- des limites méthodologiques liées aux amendements majeurs au protocole ayant modifié à plusieurs reprises :
 - les critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires clés de l'étude,
 - la définition des critères composites, pour répondre aux exigences des instances réglementaires,
 - les méthodes de contrôle du risque alpha ;
- de la population analysée (population mITT), définie par des sous-groupes non constitués par tirage au sort (randomisation non stratifiée sur la présence de mutations de l'EGFR ou de réarrangements ALK), pouvant introduire un biais de confusion potentiel ;
- du bénéfice en termes de survie sans événements (HR = 0,68 ; IC95% = [0,53 ; 0,88]) essentiellement lié à une diminution de la survenue des progressions/récidives, alors que les décès sans progression/récidive sont augmentés dans le groupe IMFINZI (durvalumab) + chimiothérapie ;
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale ;
- des décès observés durant les 12 premiers mois de traitement par IMFINZI (durvalumab) dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie néoadjuvante, avec 15,7 % de sujets décédés versus 14,7 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante seule
- de la pertinence non connue à ce jour d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul ; aucune étude n'ayant comparé directement ces deux schémas, alors que :
 - les études ayant évalué les immunothérapies en traitement adjuvant seul, notamment l'étude BR.31 ayant évalué IMFINZI (durvalumab) en traitement

	adjuvant + /- chimiothérapie dans le CBNPC de stade Ib-IIIa (7^e classification de l'IASLC) EGFRwt/ALKwt opéré au seuil PDL1≥25%, n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie sans maladie, • un traitement néoadjuvant seul par OPDIVO (nivolumab) a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante ; – et du surcroît de toxicité associée au schéma péri-opératoire par IMFINZI (durvalumab) par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seul, avec notamment un surcroît de décès liés à des événements indésirables : 23 décès (5,7 %) <i>versus</i> 15 décès (3,8 %) ; la Commission de la Transparence considère que le schéma péri-opératoire par IMFINZI (durvalumab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) résécable, à haut risque de récurrence.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regards des alternatives disponibles.
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)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude AEGEAN	9
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Données issues de l'étude AEGEAN	18
3.3.2 Les données du PSUR	21
3.3.3 Les données du PGR	21
3.3.4 Les données du RCP	21
3.4 Synthèse des données d'utilisation	22
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

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 – Octobre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de platine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable, à haut risque de récurrence et sans mutations de l'EGFR ni réarrangements ALK (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1). »
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)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AstraZeneca
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2018 Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication concernée par le présent avis : 31/03/2025 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Phase néoadjuvante : une perfusion intraveineuse de 1 500 mg en association avec une chimiothérapie à base de platine, toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cycles avant la chirurgie ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Phase adjuvante : une perfusion intraveineuse de 1 500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines, jusqu'à 12 cycles après la chirurgie ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain.
Mécanisme d'action	IMFINZI (durvalumab) est un inhibiteur PD-1/PDL-1 qui augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : IMFINZI est en cours d'évaluation pour une prise en charge aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne, en Italie. IMFINZI bénéficie d'une prise en charge au Royaume-Uni et en Allemagne, dans une indication superposable à celle de l'AMM. – Aux Etats-Unis : La FDA a octroyé une AMM dans l'indication suivante : « <i>in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant</i>

	<i>treatment, followed by IMFINZI continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery, for the treatment of adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm and/or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC) and no known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements. »</i>
Autres indications de l'AMM	IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans le cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC) non opérable ou métastatique, à savoir dans les situations suivantes : – « IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine. » – « IMFINZI, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. »
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 04/04/2024 ¹ , faisant suite à un avis négatif de l'ANSM concernant la forte présomption d'efficacité et de sécurité d'IMFINZI (durvalumab) dans l'indication faisant l'objet du présent avis.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 8 octobre 2025. • Date d'adoption : 22 octobre 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon².

Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

- carcinomes épidermoïdes (15 % à 25 % des cas) ;
- carcinomes non épidermoïdes (75 % à 85 % des cas) : adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules notamment.

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

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (Etats-Unis) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2015 et 2021, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 9,7 % pour les stades métastatiques (stade IV), de

¹ HAS. Décision du Collège de la HAS relative à la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI (durvalumab) en date du 4 avril 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/decision_n2024.0093dcssem_du_4_avril_2024_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_refus_daccès_precoce_de_la_special.pdf

² Cancer du poumon : L'essentiel. Disponible en ligne : <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/poumon/comprendre-la-maladie/l-essentiel> (Consulté le 10/07/2025)

37,1 % pour les stades localement avancés (stade III), et de 64,7 % pour les stades localisés (stades I-II)³.

Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases⁴. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁵.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3e chez la femme parmi les tumeurs solides avec 52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023⁶. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁷ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique du CBNPC dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic.

Chez les patients opérables, sans altérations moléculaires de type EGFR, ALK ou ROS1, aucun traitement péri-opératoire n'est recommandé pour les cancers de stade I (selon les recommandations AURA 2025 et ESMO 2025).

Pour les patients atteints de cancers opérables de stades II ou III, une immunochimiothérapie néoadjuvante est recommandée, en particulier en cas d'expression de PD-L1 > 1 % (AURA 2025), suivie d'une immunothérapie adjuvante. Plusieurs médicaments ont des AMM validées dans ce contexte clinique :

- OPDIVO (nivolumab) en association avec une chimiothérapie en traitement néoadjuvant, chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq$ 1 % (étude CheckMate-816) ;
- OPDIVO (nivolumab) en association avec une chimiothérapie en traitement néoadjuvant, suivi d'OPDIVO en traitement adjuvant, chez les patients avec une expression PD-L1 $\geq$ 1 % (étude CheckMate-77T) ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec une chimiothérapie en traitement néoadjuvant, suivi de KEYTRUDA en traitement adjuvant, indépendamment du statut PD-L1 (étude KEYNOTE-671) ;
- IMFINZI (durvalumab) en association avec une chimiothérapie en traitement néoadjuvant, suivi de IMFINZI en traitement adjuvant, indépendamment du statut PD-L1 (étude AEGEAN).

Chez les patients n'ayant pas reçu d'immunochimiothérapie néoadjuvante et notamment chez les patients PD-L1 négatifs, une chimiothérapie adjuvante est recommandée chez les patients en bon état

³ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Consulté le 10/07/2025)

⁴ InCA – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptômes> (Consulté le 10/07/2025)

⁵ InCA – Cancer du poumon : Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Qualite-de-vie> (Consulté le 10/07/2025)

⁶ Santé Publique France – Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/article/incidences-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis>

⁷ HAS – Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaires – 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf (Consulté le 10/07/2025)

général (AURA 2025 et ESMO 2025). Deux immunothérapies disposent actuellement d'une AMM en monothérapie, chez des patients ayant reçu une chimiothérapie en traitement adjuvant :

- TECENTRIQ (atézolizumab) chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales (TC). Toutefois, cette spécialité a reçu un SMR insuffisant de la CT (avis du 14/12/2022⁸) ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) indépendamment du statut PD-L1 ; à ce jour, le laboratoire n'a pas déposé de demande de prise en charge dans cette indication.

Selon les recommandations ESMO 2025 et NCCN 2025, quel que soit le statut PD-L1, $<1\%$ et $\geq 1\%$, dans les stades II/III résécables, l'immunothérapie périopératoire est recommandée :

- par durvalumab + chimiothérapie en néoadjuvant puis poursuivi en adjuvant seul,
- ou, par pembrolizumab + chimiothérapie en néoadjuvant puis poursuivi en adjuvant seul.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication faisant l'objet de la demande de prise en charge sont les traitements utilisés dans le cadre d'un schéma néoadjuvant, adjuvant ou péri-opératoire, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence.

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Immunothérapies				
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	KEYTRUDA est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence	29/01/2025	Modéré	ASMR IV par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine
Chimiothérapie				
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (Renouvellement de l'inscription)	Important	
Génériques du cisplatine Accord, Dakota, Hikma, Teva, Viatriis	Cancer bronchique	NA	Important	ASMR V par rapport au princeps
Génériques de carboplatine Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva	Carcinome du poumon à petites cellules	NA	Important	ASMR V par rapport au princeps

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'inscription de TECENTRIQ (atezolizumab), solution à diluer pour perfusion, en date du 14 décembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19903_TECENTRIQ_PIC_EI_AvisDef_CT19903.pdf

À noter que :

- d'autres chimiothérapies (pémétréxed, paclitaxel et docetaxel) sont également recommandées dans le **traitement néoadjuvant** des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence mais ne disposent pas d'AMM ;
- OPDIVO (nivolumab) a l'AMM « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en tant que **traitement néoadjuvant**, suivi d'OPDIVO en monothérapie en tant que **traitement adjuvant** dans le traitement des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, **dont les tumeurs expriment PD L1 au seuil $\geq 1\%$** », cependant, le laboratoire a informé la HAS de sa demande de non remboursement de la spécialité OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans cette indication. OPDIVO (nivolumab) a par ailleurs fait l'objet d'un refus d'accès précoce pré-AMM, faisant suite à un avis négatif de l'ANSM concernant la présomption d'efficacité et de sécurité d'OPDIVO (nivolumab) dans cette indication (Décision du Collège du 20 juin 2024⁹) ;
- La Commission de la Transparence (CT) a octroyé un SMR important à OPDIVO (nivolumab) associé à la chimiothérapie à base de sels de platine dans le **traitement néoadjuvant** des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont **les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$** et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue. Ce périmètre de prise en charge est plus restreint que celui de l'AMM : « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ ». (Avis du 18 octobre 2023¹⁰) ;
- La CT a émis un avis défavorable au remboursement de TECENTRIQ (atezolizumab) dans l'indication en monothérapie dans le **traitement adjuvant**, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un CBNPC avec un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs **présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$** sur les cellules tumorales et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (avis du 14 décembre 2022⁸). TECENTRIQ (atezolizumab) a par ailleurs fait l'objet d'un refus d'accès précoce pré-AMM dans cette indication (Décision du Collège du 24 novembre 2022¹¹) ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) a l'AMM en monothérapie dans le **traitement adjuvant** des patients adultes atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine, mais à ce jour, le laboratoire n'a pas déposé de demande de prise en charge dans cette indication.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

⁹ HAS. Décision du Collège de la HAS relative à la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité OPDIVO (nivolumab) en date du 20 juin 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/decision_n2024.0161dcssem_du_20_juin_2024_du_collège_de_la_haute_autorité_de_santé_portant_refus_dacce_2024-06-26_16-13-58_83.pdf

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de OPDIVO (nivolumab), solution à diluer pour perfusion, en date du 18 octobre 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20455_OPDIVO_PIC_EI_AvisDef_CT20455.pdf

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision Collège relatifs à la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab), en date du 24 novembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/tecentriq_ap114_decision_et_avict.pdf

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, réduisant le risque de récurrence et améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de IMFINZI (durvalumab) repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III (AEGEAN) comparative, réalisée chez des patients atteints de CBNPC opérables de stade IIA à IIIBN2 (TNM8).

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte par une méthode MAIC (matching-adjusted indirect comparisons) ancree, par rapport au schéma néoadjuvant par nivolumab (étude CheckMate-816). Les résultats de cette étude ne seront pas détaillés du fait de faiblesses méthodologiques rendant difficile l'interprétation des résultats.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude AEGEAN

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association durvalumab + chimiothérapie en traitement néoadjuvant suivie de durvalumab en traitement adjuvant par rapport à l'association placebo + chimiothérapie en traitement néoadjuvant suivie d'un placebo en traitement adjuvant, en termes de survie sans événement (EFS) et de réponse pathologique complète (pCR), chez des patients adultes atteints de CBNPC opérables de stade IIA à IIIBN2 (TNM8).

L'étude a débuté le 02/01/2019 (1^{er} patient inclus) et la deuxième analyse intermédiaire du critère de jugement principal introduite par l'amendement du 26 novembre 2019 (auparavant l'EFS n'était pas un critère de jugement principal et aucune analyse intermédiaire n'était prévue) a eu lieu le 10/05/2024.

Les patients avec une mutation EGFR ou ALK n'étaient pas initialement exclus de l'étude, néanmoins les amendements suivants les ont exclus de la population d'analyse de l'étude :

- l'amendement 2 du 26/11/2019 a limité l'inclusion des patients EGFRm/ALK+ à environ 20% de la population totale ;
- l'amendement 3 du 15/04/2021 a limité la population d'analyse mITT par l'exclusion des patients EGFRm/ALK+ (population ITT à l'exclusion des patients EGFRm/ALK+).

Traitements reçus

L'étude prévoyait de recruter environ 1333 patients afin de randomiser environ 800 patients (population ITT). Une fois l'inclusion de 800 patients atteinte, le recrutement pouvait continuer uniquement en Chine et ces sujets étaient exclus de l'analyse globale.

Un total de 1 480 patients a été inclus, dont 802 patients ont été randomisés en dehors de la chine (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe **durvalumab + chimiothérapie**¹² (n = 400) : 4 cycles de l'association **durvalumab** 1500 mg + chimiothérapies à base de platine (toutes les 3 semaines) en phase néoadjuvante, suivie de l'intervention chirurgicale, puis de jusqu'à 12 cycles supplémentaires de **durvalumab** 1500 mg toutes les 4 semaines en phase adjuvante.
- Groupe **placebo + chimiothérapie**¹² (n = 402) : 4 cycles de l'association **placebo** + chimiothérapies à base de platine (toutes les 3 semaines) en phase néoadjuvante, suivie de l'intervention chirurgicale, puis de jusqu'à 12 cycles supplémentaires de **placebo** toutes les 4 semaines en phase adjuvante.

La chirurgie devait être réalisée dans les 40 jours suivant la dernière dose du traitement néoadjuvant et pouvait consister en une lobectomie, une résection en manchon ou une bilobectomie, telle que déterminée par le chirurgien. Les patients avec des marges R0 ou R1 pouvaient recevoir le traitement adjuvant.

Le traitement adjuvant devait débuter au plus tard 10 semaines après la chirurgie pour les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie post-opératoire ou au plus tard 3 semaines après la fin de la radiothérapie post-opératoire.

Le traitement de l'étude s'est poursuivi jusqu'à :

- 12 cycles après la chirurgie,
- la progression de la maladie confirmée par un comité de revue indépendant (BICR, *Blinded Independent Central Review*),
- la non-réalisation de chirurgie pour des raisons autres que la progression de la maladie,
- la survenue d'une toxicité inacceptable,
- la non-conformité au protocole,
- ou le retrait du consentement du patient.

La randomisation a été stratifiée selon le **niveau d'expression de PD-L1 (<1% et ≥1%)** et le **stade de la maladie (stade II et III)**.

Population de l'étude

Parmi les patients inclus (1 480 patients), 802 patients ont été randomisés en dehors de la Chine (population ITT), dont 740 patients non porteurs d'une mutation EGFR ou d'un réarrangement ALK, constituent la population d'analyse de l'étude (population mITT).

Tableau 2 : Populations d'analyse de l'étude AEGEAN

Population d'analyse	Description	Nombre de patients		
		D + CT	P + CT	Total
Population ITT	Tous les patients randomisés (en excluant les patients randomisés en Chine après l'inclusion des 800 patients prévue par le protocole). Les patients qui ont été randomisés mais n'ont pas reçu de traitement par la suite sont inclus dans la population ITT.	400	402	802
Population mITT	Tous les patients de la population ITT, en excluant les patients EGFRm/ALK+.	366	374	740
Population opérée	Tous les patients de la population ITT qui ont été opérés après la période néoadjuvante, qui n'ont pas de marges R2 et dont le 1 ^{er} scanner suivant la chirurgie montre l'absence de maladie évaluable (aucune marge R2 post opératoire et aucune preuve RECIST de maladie d'après l'investigateur).	264	250	514

¹² La chimiothérapie consistait en les associations carboplatine + paclitaxel ou cisplatine + gemcitabine pour les tumeurs épidermoïdes et les associations pémétréxed + cisplatine ou pémétréxed + carboplatine pour les tumeurs non épidermoïdes.

Population d'analyse	Description	Nombre de patients		
		D + CT	P + CT	Total
Population opérée modifiée	Population opérée qui exclut les patients EGFRm/ALK+	242	231	473
Population PD-L1-TC ≥ 1%	Population mITT avec un PD-L1-TC ≥ 1% à l'inclusion.	244	249	493
Population PD-L1-TC < 1%	Population mITT avec un PD-L1-TC < 1% à l'inclusion.	122	125	247
Population de tolérance	Tous les patients randomisés et qui ont reçu au moins une dose de traitement.	401*	398	799

D : durvalumab, P : Placebo, CT : chimiothérapie, EGFRm : patients porteurs d'une mutation EGFR, ALK+ : patients porteurs d'un réarrangement ALK, PD-L1-TC : PD-L1 exprimé sur les cellules tumorales

* Un patient (E4105005) randomisé dans le groupe placebo + CTx a reçu une dose unique de durvalumab (premier cycle de traitement adjuvant). Pour la population mITT, ce patient est resté dans le groupe placebo + CTx mais pour la population de tolérance, il a été réaffecté au groupe D + CTx.

Parmi les patients de la population mITT, 366 patients (100%) du groupe daratumumab + chimiothérapie et 371 patients (99,2%) du groupe placebo + chimiothérapie ont reçu un traitement néoadjuvant. Au total, 597 patients ont été opérés, la proportion de patients non opérés a été comparable entre les 2 groupes. Concernant les motifs de non-opération, un nombre plus important de patients du groupe daratumumab + chimiothérapie n'ont pas pu être opérés en raison de leur inéligibilité à la chirurgie (8 patients *versus* 2 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie) ou de décès en phase adjuvante (9 patients *versus* 2 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie).

Tableau 3 : Motifs de non-réalisation de la chirurgie, population mITT, gel de base du 10 mai 2024 – étude AEGEAN

	Nombre de patients		
	durvalumab + chimiothérapie	Placebo + chimiothérapie	Total
Patients opérés	295 (80,6)	302 (80,7)	597 (80,7)
Patients non opérés	71 (19,4)	72 (19,3)	143 (19,3)
Progression de la maladie	25 (6,8)	30 (8)	55 (7,4)
Décision du patient	12 (3,3)	17 (4,5)	29 (3,9)
Fonction pulmonaire non adéquate	6 (1,6)	7 (1,9)	13 (1,8)
Décès	9 (2,5)	2 (0,5)	11 (1,5)
Patients non aptes à la chirurgie (unfit)	8 (2,2)	2 (0,5)	10 (1,4)
Effets indésirables	5 (1,4)	4 (1,1)	9 (1,2)
Réalisation de la chirurgie hors du protocole	1 (0,3)	4 (1,1)	5 (0,7)
Décision de l'investigateur	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Autre	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Fonction cardiaque inadéquate	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Manquant	0	1 (0,3)	1 (0,1)

Parmi les patients ayant complété la chirurgie, 43 dans le groupe daratumumab + chimiothérapie et 52 dans le groupe placebo + chimiothérapie n'ont pas reçu de traitement adjuvant. Au total, 242 patients dans le groupe daratumumab + chimiothérapie et 237 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie ont reçu un traitement adjuvant, dont 166 et 151 patients respectivement ont complétés les 12 cycles prévus.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes, elles sont décrites dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion, population mITT, gel de base du 10 novembre 2022 – étude AEGEAN

Caractéristique	Nombre de patients		
	durvalumab + chimio- thérapie (n = 366)	Placebo + chimiothé- rapie (n = 374)	Total (n = 740)
Age, ans			
Médiane (étendue)	65,0 (30-88)	65,0 (39-85)	65,0 (30-88)
Moyenne (écart type)	64,1 (9,02)	63,9 (8,59)	64,0 (8,80)
≥75 ans (%)	44 (12,0)	36 (9,6)	80 (10,8)
Sexe, n (%)			
Femme	114 (31,1)	96 (25,7)	210 (28,4)
Homme	252 (68,9)	278 (74,3)	530 (71,6)
Ethnie, n (%)			
Blanc	206 (56,3)	191 (51,1)	397 (53,6)
Asiatique	143 (39,1)	164 (43,9)	307 (41,5)
Indien américain ou natif d'Alaska	6 (1,6)	4 (1,1)	10 (1,4)
Noir ou Afro américain	4 (1,1)	3 (0,8)	7 (0,9)
Autre	7 (1,9)	12 (3,2)	19 (2,6)
Statut tabagique, n (%)			
N'ayant jamais fumé	51 (13,9)	56 (15,0)	107 (14,5)
Fumeur	315 (86,1)	318 (85,0)	633 (85,5)
Fumeur actif	95 (26,0)	95 (25,4)	190 (25,7)
Ancien fumeur	85 (23,2)	91 (24,3)	176 (23,8)
ECOG – PS, n (%)			
0	251 (68,6)	255 (68,2)	506 (68,4)
1	115 (31,4)	119 (31,8)	234 (31,6)
Histologie, n (%)			
Epidermoïde	169 (46,2)	191 (51,1)	360 (48,6)
Non-Epidermoïde	196 (53,6)	179 (47,9)	375 (50,7)
Autres	1 (0,3)	4 (1,1)	5 (0,7)
Stade de la maladie (8eme édition TNM), n (%)			
IIA	18 (4,9)	24 (6,4)	42 (5,7)
IIB	86 (23,5)	86 (23,0)	172 (23,2)
III (NOS)	0	1 (0,3)	1 (0,1)
IIIA	173 (47,3)	165 (44,1)	338 (45,7)
IIIB	88 (24,0)	98 (26,2)	186 (25,1)
IV (NOS)	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Classification TNM, (8eme édition AJCC), n (%)			
T1	44 (12,0)	43 (11,5)	87 (11,8)
T2	97 (26,5)	108 (28,9)	205 (27,7)

Caractéristique	Nombre de patients		
	durvalumab + chimio- thérapie (n = 366)	Placebo + chimiothé- rapie (n = 374)	Total (n = 740)
T3	128 (35,0)	129 (34,5)	257 (34,7)
T4	97 (26,5)	94 (25,1)	191 (25,8)
N0	110 (30,1)	102 (27,3)	212 (28,6)
N1	75 (20,5)	87 (23,3)	162 (21,9)
N2	181 (49,5)	185 (49,5)	366 (49,5)
M0	365 (99,7)	374 (100)	739 (99,9)
M1	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Expression de PD-L1, n (%)			
TC <1%	122 (33,3)	125 (33,4)	247 (33,4)
TC 1–49%	135 (36,9)	142 (38,0)	277 (37,4)
TC ≥50%	109 (29,8)	107 (28,6)	216 (29,2)

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient :

- la **survie sans événement (EFS)** évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR, *Blinded Independent Central Review*) selon les critères RECIST v1.1, définie par le délai entre la date de randomisation et l'apparition de l'un des événements suivants :
 - première récurrence documentée de la maladie (après la chirurgie) ;
 - décès, quelle qu'en soit la cause ;
 - progression de la maladie empêchant la programmation et la réalisation de la chirurgie définitive ;
 - progression de la maladie empêchant la réalisation complète de la chirurgie ou, pour les patients qui n'ont pas eu une chirurgie complète sans qu'il y ait une relation avec la progression, date à laquelle la progression est constatée en post opératoire.
- la **réponse pathologique complète (pCR)**, évaluée par un laboratoire centralisé selon les méthodes recommandées par l'IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) 2020¹³, et définie par l'absence de toute tumeur résiduelle dans la lésion pulmonaire primaire et le ganglion lymphatique au moment de la chirurgie. Les patients non évaluables par le laboratoire central ou sans échantillon chirurgical sont considérés comme non répondeurs pour la pCR.

Les critères de jugement principaux (EFS et pCR) ont été évalués dans la population mITT.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- la **réponse pathologique majeure (mPR)**, évaluée par un laboratoire centralisé selon les méthodes recommandées par l'IASLC 2020, et définie comme la présence d'au maximum 10% de tissu tumoral viable résiduel dans la tumeur pulmonaire primitive au moment de la résection.
- la **survie sans maladie (DFS)**, évaluée par une revue centralisée indépendante (BICR), uniquement chez les patients ayant été opérés et dont la première évaluation RECIST v1.1 par

¹³ Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* [En ligne]. Mai 2020 [cité le 17 sep 2025];15(5):709-40. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.005>

scanner post-chirurgie (scanner réalisé 5 semaines (+/-2) après la chirurgie) montre une absence de maladie. Elle est définie par le délai entre la date de la réalisation de la chirurgie et celle de la récurrence (locale ou distante) ou du décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant le premier.

- La **survie globale (SG)** définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients non décédés à la date de l'analyse étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été évalués dans la population mITT pour la mPR et la SG et dans la population opérée modifiée pour la DFS.

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

Deux analyses intermédiaires pour l'EFS et une pour la pCR étaient prévues au protocole :

- la première analyse intermédiaire de l'EFS était prévue après la survenue d'au moins 224 événements d'EFS (30 % de maturité) ;
- la deuxième analyse intermédiaire de l'EFS était prévue après la survenue de 296 événements d'EFS (environ 40% de maturité) ;
- l'analyse finale de l'EFS était prévue après la survenue de 371 événements (50 % de maturité) ;
- l'analyse intermédiaire de la pCR était prévue après l'inclusion des 800 patients et devait être réalisée sur 400 patients de la population mITT qui disposent d'un suivi médian d'environ 7 mois ;
- l'analyse finale de la pCR était prévue après que tous les patients de la population mITT ait bénéficié de la chirurgie et disposent des résultats de pCR par le CRI.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, la DFS et la SG devaient être évalués au même moment que l'EFS (2 analyses intermédiaires et 1 analyse finale), la mPR devait être évaluée au même moment que la pCR (une analyse intermédiaire et une analyse finale).

La première analyse intermédiaire de la SG était prévue au moment de l'analyse finale de la pCR après la survenue de 131 décès dans les 2 groupes de traitement (18% de maturité). La seconde analyse intermédiaire de la SG était prévue après la survenue de 179 décès (24% de maturité).

Afin de contrôler le risque alpha bilatéral à 5%, une procédure de hiérarchisation et de recyclage du risque a été utilisée (cf. figure 1).

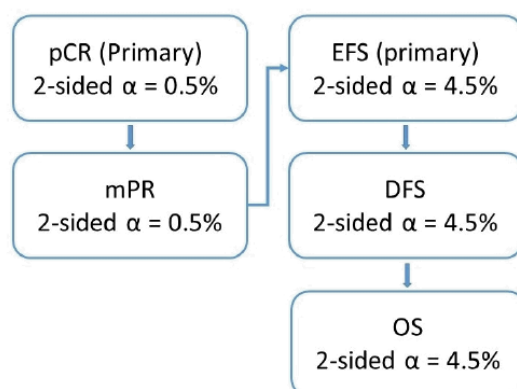


Figure 1 : Procédure de hiérarchisation et de recyclage du risque alpha – étude AEGEAN

Pour toutes les analyses intermédiaires, le seuil alpha a été déterminé à partir du nombre d'événements/sujets observés et à l'aide de la fonction de dépenses de Lan-DeMets avec la frontière d'O'Brien-Fleming. Le seuil alpha de l'analyse finale a été déterminé selon la méthode de Haybittle-Peto.

Résultats sur le critère de jugement principal

→ Survie sans événement (EFS) évaluée par un BICR

À la date de gel de base du 10 novembre 2022, correspondant à la date de la première analyse intermédiaire de l'EFS, après un suivi médian de 12 mois, un total de 236 événements (31,9 % de maturité) a été observé.

L'association durvalumab + chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo + chimiothérapie sur la survie sans événement : HR = 0,68 (IC95% = [0,53 ; 0,88] ; p = 0,003902). La médiane d'EFS n'a pas été atteinte dans le groupe durvalumab + chimiothérapie, elle a été de 25,9 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie ; le taux de survie sans événements à 24 mois était respectivement de 63,3 % et de 52,4 %.

À noter un nombre plus élevé de patients censurés pour cause de décès après deux visites consécutivement manquées dans le groupe durvalumab + chimiothérapie (12 décès censurés), comparé au groupe placebo + chimiothérapie (7 décès censurés).

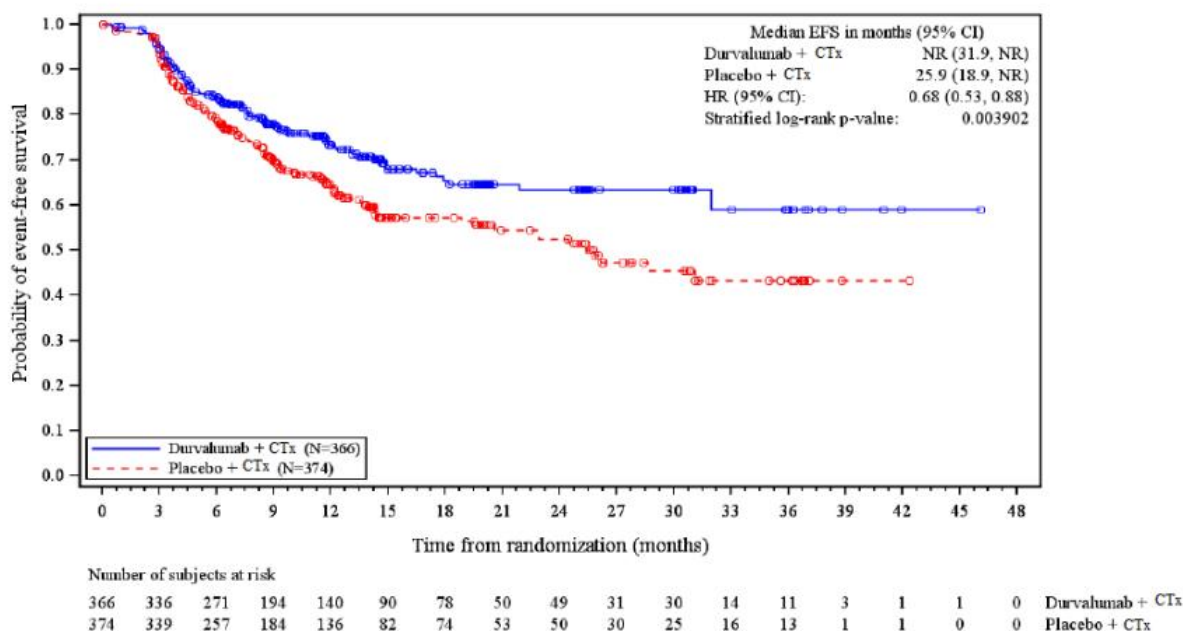


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de l'EFS, population mITT, gel de base du 10 novembre 2022 – étude AEGEAN

Les résultats des analyses en sous-groupes suggèrent une efficacité moins importante dans la population PD-L1-TC < 1% (tableau 5). Les résultats d'un test d'interaction *post-hoc* entre le traitement et le statut PD-L1 (PD-L1-TC < 1% versus ≥1%) n'a pas mis en évidence une interaction significative : p = 0,8776.

Tableau 5 : Résultats de l'EFS dans les populations mITT et PD-L1-TC < 1%

	Population mITT		Population PD-L1-TC < 1%	
	durvalumab + chimiothérapie (n = 366)	placebo + chimiothérapie (n = 374)	durvalumab + chimiothérapie (n = 122)	placebo + chimiothérapie (n = 125)
Survie sans événements – AI2				
Nombre d'événements, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)	42 (34,4)	61 (48,8)
Médiane d'EFS [IC95%], mois	NA [42,3 ; NA]	30 [20,6 ; NA]	NA [24,7 ; NA]	20,6 [14,3 ; NA]
HR [IC95%]	0,69 [0,55 ; 0,88]		0,69 [0,46 ; 1,02]	

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

À la date de gel de base du 10 mai 2024, correspondant à la date de la deuxième analyse intermédiaire de l'EFS, après un suivi médian de 26 mois, un total de 289 événements (39,1 % de maturité) a été observé.

Les résultats de cette deuxième analyse intermédiaire sont cohérents avec ceux de la première analyse intermédiaire : HR = 0,69 (IC95% = [0,53 ; 0,88]). La médiane d'EFS n'a pas été atteinte dans le groupe durvalumab + chimiothérapie, elle a été de 30,0 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie ; le taux de survie sans événements à 36 mois était respectivement de 60,1 % et de 47,9 %.

Il convient de noter que **le bénéfice sur l'EFS semble surtout lié à une baisse des progressions/récidives alors que le nombre de décès sans progressions/récidives a été de 38 (10,4 %) décès sans progressions/récidives dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 33 (8,8 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie.**

Le détail des événements d'EFS est présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Détail des événements d'EFS et des censures, population mITT, – étude AEGEAN

	Première analyse intermédiaire		Deuxième analyse intermédiaire	
	durvalumab + chimiothérapie (n = 366)	placebo + chimiothérapie (n = 374)	durvalumab + chimiothérapie (n = 366)	placebo + chimiothérapie (n = 374)
Nombre d'événements/nombre total de patients, n (%)				
Récidive de la maladie RECIST	38 (10,4)	60 (16)	53 (14,5)	83 (22,2)
Progression empêchant la chirurgie	26 (7,1)	35 (9,4)	28 (7,7)	36 (9,6)
Maladie progressive découverte lors de la chirurgie	5 (1,4)	13 (3,5)	5 (1,4)	13 (3,5)
Décès	29 (7,9)	30 (8,0)	38 (10,4)	33 (8,8)
Nombre de patients censurés, n (%)				
Récidive/progression selon RECIST censurées*	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)
Décès censurés*	12 (3,3)	7 (1,9)	25 (6,8)	25 (6,7)
Sans événement à l'analyse	239 (65,3)	214 (57,2)	199 (54,4)	169 (45,2)
Aucune évaluation de la maladie à ou après l'inclusion	4 (1,1)	6 (1,6)	4 (1,1)	6 (1,6)
Retrait du consentement	11 (3,0)	8 (2,1)	12 (3,3)	8 (2,1)

➔ Réponse pathologique complète (pCR)

L'association durvalumab + chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo + chimiothérapie sur le taux de réponse pathologique complète lors de la première analyse intermédiaire (gel de base du 14 janvier 2022) : 17,9 % versus 4,9 % : $\Delta = 13,0$ (IC_{95%} = [7,2 ; 19,5] ; p = 0,000036).

Les résultats de l'analyse finale (gel de base du 10 novembre 2022) sont cohérents avec ces résultats : 17,2 % versus 4,3 % : $\Delta = 13,0$ (IC_{95%} = [8,7 ; 17,6]).

L'analyse en sous-groupe suggère une efficacité plus faible dans le sous-groupe de patients avec une expression de PD-L1 < 1 % à l'inclusion (cf. figure 2). Les résultats d'un test d'interaction post-hoc entre le traitement et le statut PD-L1 (PD-L1-TC < 1% versus ≥1%) n'a pas mis en évidence une interaction significative : p = 0,3954.

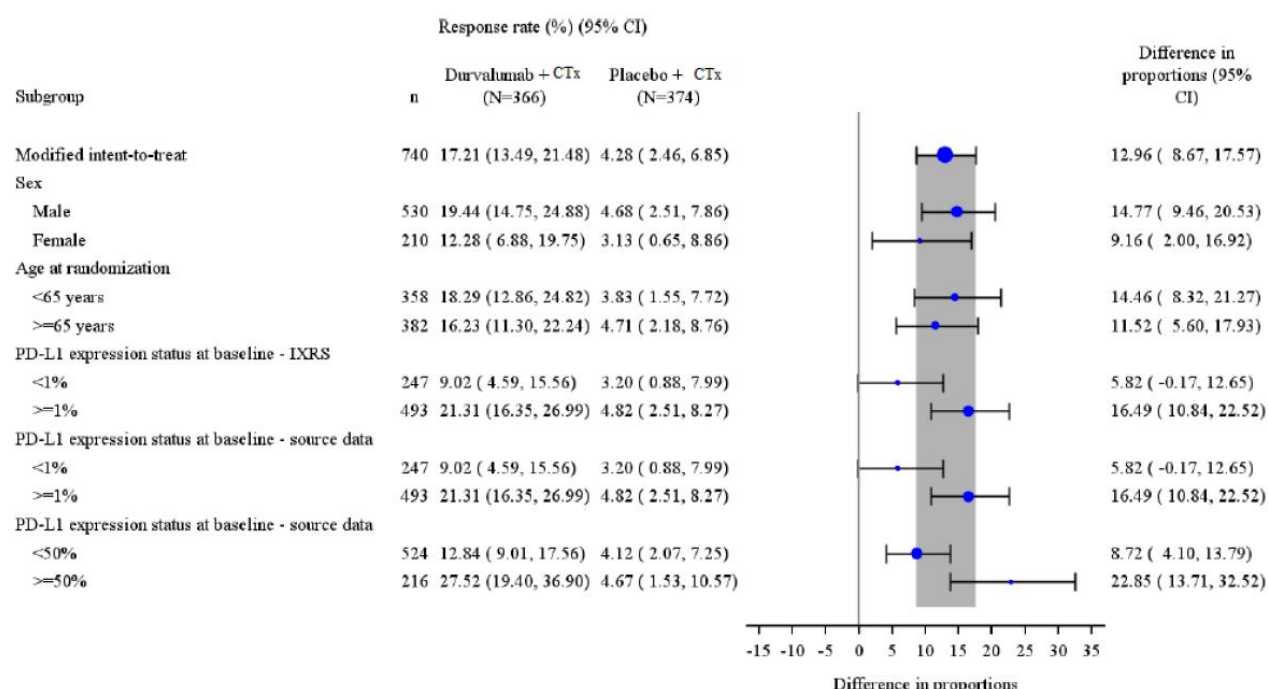


Figure 3 : Forrest plot - Analyse en sous-groupe de la pCR, analyse finale – étude AEGEA

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

➔ Réponse pathologique majeure (mPR)

L'association durvalumab + chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo + chimiothérapie sur le taux de réponse pathologique majeure lors de la première analyse intermédiaire (gel de base du 14 janvier 2022) : 34,2 % versus 14,1 % : $\Delta = 20,1$ (IC_{99,99%} = [11,9 ; 28,26] ; p = 0,000002).

➔ Survie sans maladie (DFS)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les associations durvalumab + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie sur la DFS lors la deuxième analyse intermédiaire (gel de base du 14 mai 2024), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants.

→ Survie globale (exploratoire)

Compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique, une analyse descriptive de la survie globale a été réalisée lors de la première et deuxième analyse intermédiaire, l'analyse finale de la survie globale est attendue au courant de l'année 2028.

À la date du gel de base de la deuxième analyse intermédiaire (10 mai 2024), 121 décès (33,1 %) ont été rapportés dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 140 (37,4 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

L'évolution de la survie globale montre une évolution positive en faveur du groupe durvalumab + chimiothérapie seulement à partir de 12 mois (cf. Tableau 7).

Tableau 7 : Évolution du taux de survie globale, population mITT, gel de base du 10 mai 2024 – étude AEGEAN

	durvalumab + chimiothérapie (n = 366)	placebo + chimiothérapie (n = 374)
Taux de survie globale, % (IC95%)		
12 mois	84,3 (80,1 ; 87,7)	85,3 (81,2 ; 88,5)
24 mois	74,4 (69,5 ; 78,6)	72,2 (67,3 ; 76,5)
36 mois	67,1 (61,6 ; 71,9)	63,9 (58,4 ; 69,0)
48 mois	57,6 (50,1 ; 64,3)	52,9 (45,7 ; 59,7)

Qualité de vie

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

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude AEGEAN

Les données de tolérance décrites ci-après sont celles issues de la deuxième analyse intermédiaire de l'EFS (gel de base du 14 mai 2024). A cette date, tous les patients de l'étude avaient soit terminé, soit interrompu le traitement à l'étude.

La population de tolérance, définie comme tous les patients randomisés et qui ont reçu au moins une dose de traitement est constituée de 799 patients (401 patients dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 398 dans le groupe placebo + chimiothérapie¹⁴).

La durée médiane totale d'exposition au durvalumab ou au placebo a été de 44,9 semaines dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et de 36,6 semaines dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4

Sur la durée globale de l'étude, la proportion d'EI de grade 3 ou 4 a été de 43,6 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 43,2 % dans le groupe placebo + chimiothérapie. Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés dans le groupe durvalumab + chimiothérapie ont été la diminution

¹⁴ Un seul patient randomisé dans le groupe placebo + chimiothérapie a reçu une dose unique de durvalumab (premier cycle de traitement adjuvant), il a été réaffecté au groupe durvalumab + chimiothérapie dans la population de tolérance.

du nombre de neutrophiles (durvalumab + chimiothérapie : 10,5 % ; placebo + chimiothérapie : 11,3 %), la neutropénie (durvalumab + chimiothérapie : 9,0 % ; placebo + chimiothérapie : 9,8 %) et l'anémie (durvalumab + chimiothérapie : 6,5 % ; placebo + chimiothérapie : 6,5 %),

Durant la phase néoadjuvante, la proportion d'EI de grade 3 ou 4 a été de 32,7 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 36,7 % dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Durant la phase adjuvante, la proportion d'EI de grade 3 ou 4 a été de 15,4 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 10,6 % dans le groupe placebo + chimiothérapie.

EI graves (EIG)

Sur la durée globale de l'étude, la proportion d'EIG a été de 39,2 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 31,7 % dans le groupe placebo + chimiothérapie. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe durvalumab + chimiothérapie ont été la pneumonie (durvalumab + chimiothérapie : 5,7 % ; placebo + chimiothérapie : 4,5 %), l'anémie (durvalumab + chimiothérapie : 1,7 % ; placebo + chimiothérapie : 1,3 %) et le COVID-19 (durvalumab + chimiothérapie : 1,7 % ; placebo + chimiothérapie : 1,3 %).

Durant la phase néoadjuvante, la proportion d'EIG a été de 20,7 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 16,6 % dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Durant la phase adjuvante, la proportion d'EIG a été de 15,4 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 13,2 % dans le groupe placebo + chimiothérapie.

EI ayant entraîné l'arrêt du traitement

Sur la durée globale de l'étude, la proportion d'EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude a été de 19,5 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 9,8 % dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Durant la phase néoadjuvante, la proportion d'EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude a été de 13,5 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 7,5 % dans le groupe placebo + chimiothérapie :

- 26 patients (6,5 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie ont arrêté le durvalumab et 15 patients (3,8 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie ont arrêté le placebo ;
- 34 patients (8,5 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 27 patients (6,8 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie ont arrêté au moins une des composantes de la bi-chimiothérapie.

Durant la phase adjuvante, la proportion d'EI ayant conduit à l'arrêt du durvalumab ou du placebo a été de 9,8 % dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 3,9 % dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Retard, non réalisation de la chirurgie ou du traitement adjuvant

Les EI ayant conduit à un retard dans la réalisation de la chirurgie ou à sa non-réalisation, ou à un retard dans l'instauration du traitement néoadjuvant ou à sa non-réalisation, sont présentés dans le tableau 8 ci-après.

Tableau 8 : Résumé des EI ayant conduit à un retard ou à la non-réalisation de la chirurgie ou du traitement adjuvant

	durvalumab + chimiothérapie (n = 401)	placebo + chimiothérapie (n = 398)
EI ayant conduit à la non-réalisation de la chirurgie	7 (1,7)	4 (1,0)
EI ayant conduit à un retard de la chirurgie	15 (3,7)	16 (4,0)
EI ayant conduit à la non-réalisation du traitement adjuvant	28 (7,0)	20 (5,0)
EI ayant conduit à un retard dans l'initiation du traitement adjuvant	2 (0,5)	1 (0,3)

Décès

Dans la population ITT, 128 (32,0%) et 150 (37,3 %) décès ont respectivement été rapportés dans les groupes durvalumab + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie (tableau 9).

Tableau 9 : Résumé des décès survenus dans la population ITT

	durvalumab + chimiothérapie (n = 400)	placebo + chimiothérapie (n = 402)
Nombre de décès, %		
Nombre total de décès	128 (32,0)	150 (37,3)
Décès lié à la maladie	83 (20,8)	121 (30,1)
TEAE ayant entraîné le décès uniquement	19 (4,8)	12 (3,0)
Décès lié à la maladie et avec TEAE ayant entraîné le décès	4 (1,0)	3 (0,7)
TEAE ayant entraîné le décès uniquement (date de début de l'EI après la période de suivi de sécurité)	3 (0,8)	1 (0,2)
Décès lié à la maladie en cours d'investigation (date de début de l'EI après la période de suivi de sécurité)	0	1 (0,2)
Patients décédés de raison inconnue	7 (1,8)	3 (0,7)
Autres décès	12 (3,0)	9 (2,2)

TEAE : événements indésirables survenus sous traitement

Dans la population de tolérance, **la proportion d'EI ayant conduit au décès a été plus importante dans le groupe durvalumab + chimiothérapie : 23 décès (5,7 %) contre 15 décès (3,8 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie**, dont 6 décès (1,5 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et aucun décès dans le groupe placebo + chimiothérapie ont été considérés comme possiblement liés au durvalumab ou au placebo.

Durant la phase néoadjuvante et post-chirurgie, la proportion d'EI ayant conduit au décès a été plus importante dans le groupe durvalumab + chimiothérapie :

- Phase néoadjuvante : 8 décès (2,0 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 4 décès (1,0 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie.
- Phase post-chirurgie : 13 décès (4,0 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 9 décès (2,8 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie, dont 4 décès (1,2 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et aucun décès dans le groupe placebo + chimiothérapie ont été considérés comme possiblement liés au durvalumab ou au placebo.

El d'intérêt particulier

Un El d'intérêt particulier a été rapporté chez 183 patients (45,6 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et 130 patients (32,7 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

La proportion de patients présentant des El à médiation immunitaire (imEIs) a été plus élevée dans le groupe durvalumab + chimiothérapie (25,4 %) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (10,3 %). Les imEIs les plus fréquemment rapportés ont été les hypothyroïdies (durvalumab + chimiothérapie : 10,5 % ; placebo + chimiothérapie : 2,5 %), les dermatites et éruptions cutanées (durvalumab + chimiothérapie : 5,5 % ; placebo + chimiothérapie : 1,8 %), les pneumonies (durvalumab + chimiothérapie : 4,7 % ; placebo + chimiothérapie : 1,8 %) et les troubles hépatiques (durvalumab + chimiothérapie : 3,2 % ; placebo + chimiothérapie : 1,0 %).

3.3.2 Les données du PSUR

Les données du PBRER couvrent la période du 1^{er} mai 2023 au 30 avril 2024. Au total, 16 982 patients ont été exposés au durvalumab dans le cadre des essais cliniques conduits par le laboratoire, parmi lesquels 6 242 patients ont reçu le durvalumab en monothérapie, 4 487 patients en association avec le trémélimumab et 6 253 patients en association à un autre produit. L'exposition cumulée depuis la première mise à disposition commerciale du durvalumab a été estimée à 176 966 patients-années.

Durant la période du 1^{er} mai 2023 au 30 avril 2024, le CDS (*Core Data Sheet*) a été modifié 6 fois :

- Ajout et modification des recommandations concernant les effets indésirables : syndrome de Guillain-Barré, uvéite et arthrite à médiation immunitaire.
- Ajout des résultats de l'étude AEGEAN.
- Ajout de données pour la population pédiatrique et adolescent dans les sections 4.8 et 5.1,
- Ajout de l'aplasie isolée de la lignée rouge et l'anémie hémolytique auto-immune comme nouvel effet indésirable à la suite de l'association avec olaparib.
- Modification de présentation des informations concernant le traitement par corticostéroïdes à la suite d'une toxicité induite par durvalumab.
- Ajout de la rhabdomyolyse.

3.3.3 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR d'IMFINZI (durvalumab) (version 10, 30/04/2023) ne mentionne aucun risque important identifié ou potentiel, ni d'information manquante.

3.3.4 Les données du RCP

Selon l'AMM, la tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données poolées chez 1 239 patients de 4 études (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E et AEGEAN). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : neutropénie (42,3 %), anémie (41,6 %), fatigue (34,5 %), nausées (34,4 %), constipation (25,9 %), alopecie (24,1 %), thrombopénie (23,4 %), diminution de l'appétit (20,3 %), éruption cutanée (19,2 %), neuropathie périphérique (18 %), diarrhée (17,2 %), leucopénie (16,5 %), vomissements (15,8 %), douleurs abdominales (15,2 %), toux/toux productive (12,2 %), prurit (12,1 %), arthralgie (12%), hypothyroïdisme (11,5 %), fièvre (11,1 %) et aspartate aminotransférase augmentée ou alanine aminotransférase augmentée (10,9 %). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la neutropénie (26,9 %),

l'anémie (13,6 %), la thrombopénie (7,8 %), la leucopénie (5,5 %), la fatigue (3,1 %), la pneumonie (2,3 %) et la neutropénie fébrile (2,2 %).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir.

Il convient de noter qu'une étude académique (étude ADOPT-Lung) est en cours, évaluant un traitement adjuvant par IMFINZI (durvalumab) comparé à un placebo, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, à un stade précoce et opérable, ayant préalablement reçu un traitement néoadjuvant par IMFINZI (durvalumab) associé à une chimiothérapie¹⁵.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans les cancers bronchiques, les cancers digestifs, les cancers urinaires et les cancers gynécologiques.

4. Discussion

Au total, IMFINZI (durvalumab) en association à une chimiothérapie à base de platine en phase néoadjuvante, suivie du durvalumab en monothérapie en phase adjuvante, a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association à une chimiothérapie à base de platine en phase néoadjuvante, suivie du placebo en monothérapie en phase adjuvante, dans une étude randomisée, en double aveugle (étude AEGEAN), menée chez des patients adultes atteints de CBNPC opérables de stade IIA à IIIBN2 (TNM8) :

- sur la survie sans événements (co-critère de jugement principal), avec :
 - un HR = 0,68 (IC95% = [0,53 ; 0,88]),
 - une médiane de survie sans événement (EFS) non atteinte dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et de 25,9 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie,
 - et des taux de survie sans événements à 24 mois respectifs de 63,3 % et de 52,4 % ;

¹⁵ ETOP IBCSG Partners Foundation. A Study to Evaluate the Benefit of Adding Durvalumab After Chemotherapy, Durvalumab and Surgery in Patients With Early-stage, Operable, Non-small Cell Lung Cancer. (ADOPT-lung). ClinicalTrials.gov identifier: NCT06284317. Disponible sur : <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06284317>

- sur le taux de réponse pathologique complète (co-critère de jugement principal) : 17,9 % versus 4,9 % : $\Delta = 13,0$ (IC_{95%} = [7,2 ; 19,5]) ;
- sur le taux de réponse pathologique majeure (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 34,2 % versus 14,1 % : $\Delta = 20,1$ (IC_{99,99%} = [11,9 ; 28,26]).

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

- les amendements majeurs au protocole, ayant modifié à plusieurs reprises, la population analysée (population mITT), les critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires clés de l'étude, la définition des critères composites (ajoutant notamment les récurrences dans la définition de l'EFS pour répondre aux exigences des instances réglementaires), et les méthodes de contrôle du risque alpha ;
- la population de l'analyse d'efficacité (population mITT) étant définie par des sous-groupes non constitués par tirage au sort, la randomisation n'ayant pas été stratifiée sur la présence de mutations de l'EGFR ou de réarrangements ALK, ce qui pourrait introduire un biais de confusion potentiel ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée de l'analyse descriptive de la survie globale ;
- l'évolution de la survie globale, avec une proportion de décès observée dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie néoadjuvante de 15,7 % et de 14,7 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante seule durant les 12 premiers mois de traitement par IMFINZI (durvalumab) ;
- l'effet bénéfique sur la survie sans événement surtout lié à une diminution de la survenue de progressions/récurrences, alors que le nombre de décès sans progressions/récurrences était de 38 (10,4 %) dans le groupe durvalumab + chimiothérapie et de 33 (8,8 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie ;
- les analyses en sous-groupes de l'EFS et du taux de réponse pathologique complète (pCR) suggèrent un bénéfice plus faible chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1% par rapport aux patients avec une expression ≥ 1 %, les résultats des tests d'interaction post-hoc entre le traitement et le statut PD-L1 (PD-L1-TC < 1% versus $\geq 1\%$) n'ont cependant pas mis en évidence une interaction significative en ce qui concerne l'EFS ($p = 0,8776$) ou le taux de pCR ($p = 0,3954$) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie (critère exploratoire) ;
- le schéma de l'étude ne permettant pas d'isoler l'éventuel bénéfice d'IMFINZI (durvalumab) entre les phases néoadjuvante et adjuvante, l'intérêt d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul n'étant pas connu, alors que :
 - les résultats de l'étude BR.31¹⁶ de phase III ayant évalué le durvalumab en phase adjuvante par rapport au placebo n'ont pas montré de bénéfice statistiquement significatif en termes de survie sans maladie chez les patients avec une expression PD-L1 ≥ 25 % (critère de jugement principal de l'étude),
 - les résultats de l'analyse finale de l'étude CheckMate-816¹⁷ ayant évalué l'ajout d'une immunothérapie par nivolumab à une chimiothérapie en traitement néoadjuvant ont montré un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale chez les patients avec une expression PD-L1 ≥ 1 % ;

¹⁶ Goss G, Darling GE, Westeel V, et al. LBA48 CCTG BR.31 : A global, double-blind placebo-controlled, randomized phase III study of adjuvant durvalumab in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol [En ligne]. Sep 2024 [cité le 23 sep 2025];35:S1238. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2289>

¹⁷ Forde PM, Spicer JD, Provencio M, et al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. N Engl J Med [En ligne]. 2 juin 2025 [cité le 23 sep 2025]. Disponible : <https://doi.org/10.1056/nejmoa2502931>

- l'impossibilité de quantifier l'apport d'un schéma péri-opératoire par IMFINZI (durvalumab) par rapport au schéma péri-opératoire par KEYTRUDA (pembrolizumab) et le schéma néoadjuvant par OPDIVO (nivolumab) ;
- le profil de tolérance de l'association durvalumab + chimiothérapie par rapport à l'association placebo + chimiothérapie, marqué par une fréquence élevée d'événement indésirables (EI) graves (39,2 % et 31,7 % respectivement), d'EI ayant entraîné l'arrêt définitif d'au moins un traitement de l'étude (19,5 % et 9,8 % respectivement) et d'EI conduisant au décès (23 décès (5,7 %) et 15 décès (3,8 %) respectivement) ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité, mais avec un surcroît de mortalité au cours de la première année de traitement et un profil de tolérance marqué par un excès d'événements indésirables ayant conduit au décès. L'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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

➔ Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu :

- des limites méthodologiques liées aux amendements majeurs au protocole ayant modifié à plusieurs reprises :
 - les critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires clés de l'étude,
 - la définition des critères composites, pour répondre aux exigences des instances réglementaires,
 - les méthodes de contrôle du risque alpha ;
- de la population analysée (population mITT), définie par des sous-groupes non constitués par tirage au sort (randomisation non stratifiée sur la présence de mutations de l'EGFR ou de réarrangements ALK), pouvant introduire un biais de confusion potentiel ;
- du bénéfice en termes de survie sans événements (HR = 0,68 ; IC95% = [0,53 ; 0,88]) essentiellement lié à une diminution de la survenue des progressions/récidives, alors que les décès sans progression/récidive sont augmentés dans le groupe IMFINZI (durvalumab) + chimiothérapie ;
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale ;
- des décès observés durant les 12 premiers mois de traitement par IMFINZI (durvalumab) dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie néoadjuvante, avec 15,7 % de sujets décédés versus 14,7 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante seule ;
- de la pertinence non connue à ce jour d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul ; aucune étude n'ayant comparé directement ces deux schémas, alors que :
 - les études ayant évalué les immunothérapies en traitement adjuvant seul, notamment l'étude BR.31 ayant évalué IMFINZI (durvalumab) en traitement adjuvant + /- chimiothérapie dans

le CBNPC de stade Ib-IIIa (7e classification de l'IASLC) EGFRwt/ALKwt opéré au seuil PDL1≥25%, n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie sans maladie,

- un traitement néoadjuvant seul par OPDIVO (nivolumab) a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante ;
- et du surcroît de toxicité associée au schéma péri-opératoire par IMFINZI (durvalumab) par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seul, avec notamment un surcroît de décès liés à des événements indésirables : 23 décès (5,7 %) *versus* 15 décès (3,8 %) ;

la Commission de la Transparence considère que le schéma péri-opératoire par IMFINZI (durvalumab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) résécable, à haut risque de récurrence.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans le traitement péri-opératoire du CBNPC résécable à haut risque de récurrence, compte tenu :
 - des limites méthodologiques liées aux amendements majeurs au protocole, ainsi que de la population analysée (population mITT), définie par des sous-groupes non constitués par tirage au sort (randomisation non stratifiée sur la présence de mutations de l'EGFR ou de réarrangements ALK), pouvant introduire un biais de confusion potentiel ;
 - du bénéfice en termes de survie sans événement (HR = 0,68 ; IC95% = [0,53 ; 0,88]) essentiellement lié à une diminution de la survenue des progressions/récurrences, alors que les décès sans progression/récurrence sont augmentés dans le groupe IMFINZI (durvalumab) + chimiothérapie ;
 - de l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale, associée à des décès observés durant les 12 premiers mois de traitement par IMFINZI (durvalumab) dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie néoadjuvante, avec 15,7 % de sujets décédés *versus* 14,7 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante seule ;
 - et du surcroît de toxicité associée au schéma péri-opératoire par IMFINZI (durvalumab) par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seul, avec notamment un surcroît de décès liés à des événements indésirables ((23 décès (5,7 %) *versus* 15 décès (3,8 %)) ;
- IMFINZI (durvalumab) en péri-opératoire n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du CBNPC résécable à haut risque de récurrence, au regard des éléments décrits dans « la place dans la stratégie thérapeutique » (cf. paragraphe 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,

- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

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 50 mg/ml (durvalumab), solution à diluer pour perfusion, est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de IMFINZI 50 mg/ml (durvalumab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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