

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Durvalumab

Nom commercial

IMFINZI®

OMEDIT IDF 2023

Version : 16

Création : 04/2020

Révision : 11/2023

INDICATIONS AMM

Source : EMA/RCP Imfinzi® [Rév. 18 du 20/11/2023](#) ;

ANSM/PUT CPC CBNPC V03/2021 ;

[HAS/PUT-RD cancer des voies biliaires 22/09/22](#)

- **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** localement avancé, non opérable, traitement en **monothérapie** chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1% et dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie à base de platine

AMM européenne	■ 21/09/2018
Avis HAS/CT	■ 26/02/2019
Agrément aux collectivités	■ 23/04/2020
Inscription liste en sus	■ 23/04/2020

- **SMR important, ASMR III** par rapport au placebo dans le traitement du CBNPC localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimio-radiothérapie concomitante chez des patients **en bon état général** et dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1% compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la monothérapie par durvalumab par rapport au placebo en termes de survie sans progression et de survie globale (co-critères de jugement principaux), observée lors des analyses intermédiaires réalisées dans la population en ITT, c'est-à-dire chez les patients inclus indépendamment du seuil d'expression PD-L1 ;

- de l'impossibilité d'estimer la quantité d'effet de manière robuste à partir des résultats obtenus dans les sous-groupes d'expression du PD-L1, en raison du caractère post-hoc des analyses ;

- du profil de tolérance acceptable, observé à court terme (avec un suivi médian de 25,2 mois).

La Commission souligne les points suivants :

- le durvalumab a démontré son efficacité uniquement chez des patients **en bon état général** n'ayant pas progressé après une chimio-radiothérapie concomitante ;

- le durvalumab a démontré son efficacité dans une étude comparative versus placebo chez des patients inclus indépendamment de l'expression du PD-L1. **La Commission s'interroge sur le champ de l'indication AMM qui conduit à l'exclusion des patients ayant une tumeur dont le niveau d'expression PD-L1 est < 1% ;**

- pour les patients dont l'expression de PD-L1 n'a pu être déterminée (37% des patients de l'étude), la Commission estime que leur exclusion du traitement est discutable et une perte de chance peut être suspectée tenant compte des résultats de l'étude PACIFIC,

- chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée, dans la mesure où la place de l'immunothérapie n'est pas établie au stade métastatique, **il est légitime de s'interroger sur l'intérêt du durvalumab et sa place dans la stratégie dans le cadre du traitement du CBNPC EGFR muté**, au stade localement avancé, non opérable, à la suite d'une chimio-radiothérapie. Faute d'étude réalisée spécifiquement chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée, sa place dans la stratégie reste à déterminer.

Opportunité d'une RTU : Eu égard à l'existence d'un besoin médical non couvert et compte tenu des résultats de l'étude pivot, la commission souhaite interroger l'ANSM afin qu'elle juge de l'opportunité d'élaborer une RTU pour durvalumab en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, sans altération moléculaire (ex : EGFR ou ALK), non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de **PD-L1 < 1% ou dans le cas où le résultat de ce marqueur n'est pas disponible.**

Pertinence scientifique :

► Etude PACIFIC (Antonia et al. 2017) (Antonia et al. 2018), randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant le durvalumab (n=476) versus placebo (n=237) chez des patients ayant un ECOG de 0 ou 1, atteints de CBNPC localement avancé, non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie à base de platine, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1.

- Co-critères principaux : une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été observée dans le groupe traité par durvalumab comparativement au groupe placebo (médianes de 16,8 mois versus 5,6 mois) ; HR = 0,52 et IC_{98,9%} : [0,39 ; 0,70] ; p<0,001 ainsi qu'une amélioration de la survie globale (SG) (médiane non atteinte versus 28,7 mois ; HR = 0.68 (IC_{99,73%} = [0,469 à 0,997] ; p=0,00251).

- Analyses post-hoc : les analyses dans le sous-groupe de patients ayant une expression de PD-L1<1% (21% des patients de l'étude) ont montrés des résultats non significatifs et n'apportent pas la démonstration avec un niveau de preuve satisfaisant, de l'absence de bénéfice du durvalumab sur le SSP et la SG en cas d'expression de PD-L1<1%.

- **Cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE) en 1^{ère} intention** en association à l'étoposide et aux sels de platine (carboplatine ou cisplatine)

AMM européenne ■ 27/08/2020

Indication ayant fait l'objet d'une ATUc d'extension d'indication (ATUc-EIT) puis d'une prise en charge dans le cadre du dispositif post-AMM (début ATUc-EIT : 01/08/2020 ; Fin ATUc-EIT : 01/10/2020 ; fin post-AMM : 30/09/2023)

Avis HAS/CT ■ 10/03/2021

Agrément aux collectivités ■ 29/09/2023

Inscription liste en sus ■ 29/09/2023

SMR important, ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule.

La Commission souligne néanmoins :

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

La Commission considère que tous les patients qui répondent à l'indication des immunothérapies dans le traitement de 1^{ère} intention du CBPC étendu, doivent pouvoir accéder à ces traitements (Imfinzi® et Tecentriq®) de manière équitable et dans les meilleures conditions.

Pertinence scientifique :

► Etude **CASPIAN** (Paz-Ares et al. 2019) de phase III, internationale, multicentrique, randomisée en ouvert visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de durvalumab +/- trémélimumab en association à l'étoposide et aux sels de platines (carboplatine ou cisplatine) suivi de durvalumab +/- trémélimumab chez des 805 patients naïfs de traitement atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu naïfs de traitement ayant un statut ECOG de 0 ou 1, pesant >30kg, et avec une espérance de vie ≥12 semaines.

Bras 1 : IMFINZI + trémélimumab + étoposide + (carboplatine ou cisplatine) – n=268

Bras 2 : IMFINZI + étoposide + (carboplatine ou cisplatine) – n=268

Bras 3 : étoposide + (carboplatine ou cisplatine) – n=269

Lors d'une analyse intermédiaire planifiée, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale (critère principal) avec IMFINZI + étoposide + platine (bras 2) vs. étoposide + platine seuls (bras 3) [HR = 0,73 (IC_{95%} : 0,591 à 0,909), p = 0,0047]. Bien que la significativité de cette analyse n'ait pas fait l'objet d'un test formel, IMFINZI + étoposide + platine a démontré une amélioration de la SSP vs. étoposide + platine seuls [HR = 0,78 (IC à 95 % : 0,645 à 0,936)].

Lors de l'analyse de suivi planifiée (médiane : 25,1 mois), IMFINZI + étoposide + platine (bras 2) vs. étoposide + platine (bras 3) continuaient de démontrer une SG améliorée.

► **Revue Cochrane 2020** (Ferrara et al) comparant **immunothérapie** (seules ou en association) versus **chimiothérapie** (à base de platine avec ou sans bevacizumab) chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant.

- **CBNPC métastatique EGFR- et ALK-**, traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine

AMM européenne ■ 30/01/2023

Avis HAS/CT ■ 30/08/2023

Agrément aux collectivités ■ NON

Inscription liste en sus ■ NON

SMR modéré ; ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule, au même titre que l'association nivolumab/ipilimumab compte tenu :

– de la démonstration de la supériorité de durvalumab-trémélimumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine par rapport à la chimiothérapie seule, chez des patients non précédemment traités pour un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, en terme de survie globale (HR=0,77 ; IC_{95%} [0,650 ; 0,916], p=0,00304) avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,3 mois dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert ;

et malgré :

– un comparateur (chimiothérapie) qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation ;

- l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport aux alternatives disponibles et ainsi de préciser sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- du profil de tolérance marqué par un surcroît d'EIG (44,2%), d'EI de grades ≥ 3 (65,8%), d'arrêt définitif du traitement lié à un EI (22,1%) et EI immuno-médiés (33,6%) ;
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie.

Pertinence scientifique :

- ▶ **Etude POSEIDON** de phase III.

- **Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable en 1^{ère} ligne, en monothérapie**

AMM européenne	■ Avis CHMP positif le 12/10/2023
Avis HAS/CT	■ NON
Agrément aux collectivités	■ NON
Inscription liste en sus	■ NON

AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- **Cancer des voies biliaires (CVB) non résecable ou métastatique, en 1^{ère} ligne chez les patients adultes, en association avec une chimiothérapie à base de **gemcitabine/cisplatine****

HAS / Autorisation d'accès précoce octroyée le 22/09/22, [renouvelée le 12/10/2023](#) pour une durée de 12 mois (lien [AAP](#) et [PUT-RD](#)).

AMM européenne	■ 16/12/2022
Avis HAS/CT	■ 21/06/2023
Agrément aux collectivités	■ Non
Inscription liste en sus	■ Non

SMR important, ASMR IV par rapport à la chimiothérapie gemcitabine + cisplatine compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du durvalumab associé à la gemcitabine et au cisplatine par rapport à l'association gemcitabine et cisplatine seule, dans une étude randomisée, en double aveugle, en termes de survie globale (SG, critère de jugement principal) et de survie sans progression (SSP, critère de jugement secondaire hiérarchisé),
- de la quantité d'effet jugée modeste mais significative, avec une différence absolue sur la médiane de SG de 1,3 mois avec un HR= 0,80 ; IC_{97%} [0,64 ; 0,99]),
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie,
- d'un profil de tolérance considéré comme acceptable,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles et l'évolution des recommandations de la prise en charge du cancer avancé des voies biliaires.

Pertinence scientifique :

- ▶ **Etude TOPAZ-1 de phase III**, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles évaluant l'efficacité de durvalumab + chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine (D+GC) puis en monothérapie, par rapport à la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine + placebo (GC + placebo).

- **Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable en 1^{ère} ligne, en association avec **Imjudo® (trémélimumab)** chez les patients adultes ayant une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab bevacizumab**

HAS / Autorisation d'accès précoce octroyée le 28/02/23 pour une durée de 12 mois (lien [AAP](#) et [PUT-RD](#) [Imfinzi®](#) et [Imjudo®](#)).

AMM européenne	■ 30/01/2023 ; libellé d'indication plus large que l'indication de l'AAP « en association avec le tremelimumab pour le traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes ayant un CHC avancé ou non résecable »
Avis HAS/CT	■ 24/05/2023

Agrément aux collectivités ■ Non
Inscription liste en sus ■ Non

- **SMR important, ASMR IV** par rapport au sorafénib uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements compte tenu :
- de la démonstration d'une supériorité de l'association durvalumab + trémélimumab par rapport au sorafénib en matière de survie globale (HR = 0,78 ; IC_{95%} [0,66 ; 0,92] ; p = 0,0035), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,66 mois dans une étude de phase 3 randomisée en ouvert et malgré :
- un profil de toxicité marqué principalement par un surcroît d'EI graves « EIG » (40,5 % dans le groupe D+T 300 mg et de 29,7 % dans le groupe S), notamment des EIG immuno-médiés ;
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude pivot aux patients français (patients originaires d'Asie, en majorité, dont la répartition des étiologies de l'hépatocarcinome ne correspond pas à l'épidémiologie française),
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- l'impossibilité de définir la place précise de cette association de traitement par rapport à l'association atezolizumab - bevacizumab, tous deux développées concomitamment.
- **SMR insuffisant** dans les autres situations cliniques.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un d'eux. Du fait de l'absence de données comparatives en raison d'un développement concomitant, la place de l'association durvalumab + trémélimumab vis-à-vis de l'association atezolizumab + bevacizumab ne peut être précisée. Le choix doit notamment prendre en compte les données d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament et du profil des patients.

Pertinence scientifique :

► **Etude HIMALAYA** de phase 3, randomisée, en ouvert, contrôlée.

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC, ex-RTU)

- **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** localement avancé, non opérable, traitement en **monothérapie** chez les adultes dont les tumeurs expriment **PD-L1 < 1%** ou dans le cas où le statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu) et dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie à base de sels de platine

RTU ■ 22/12/2020
Avis HAS-CT/prise en charge RTU ■ 17/02/2021
Prise en charge de la RTU ■ A compter du 07/05/2021 pour une durée de 3 ans (cf. JO du 07/05/21 + JO rectificatif du 17/10/21)

Pertinence scientifique :

Etude PACIFIC-R (N.Girard et al.2020) internationale et observationnelle qui a permis de recueillir des données en vie réelle auprès d'une cohorte de patients porteurs d'un CBNPC de stade III non résécable et quel que soit le statut PD-L1, n'ayant pas progressé après une chimiothérapie et ayant reçu au moins une dose de durvalumab dans le cadre d'un programme d'un accès précoce entre septembre 2017 et décembre 2018. 1194 patients ont été inclus. Sur les 615 premiers inclus, 20,6 % avait une expression tumorale PD-L1 < 1 %. Chez les patients suivis quelques soient le statut PD-L1, la médiane de survie globale à 4 ans était de 47,5 mois dans le groupe Durvalumab vs 29,1 mois dans le groupe placebo. Le taux de survie globale à 4 ans était de 49,6 % vs 36,3 % respectivement. La médiane de survie sans progression était de 17,2 mois dans le groupe Durvalumab versus 5,6 mois dans le groupe soit un taux de survie sans progression de 35,3% vs 19,5 % à 4 ans avec un HR stratifié de 0,55 (IC 95 % : 0,44-0,67). Dans l'étude post-hoc chez les patients avec un statut PD-L1 < 1 %, il n'y a actuellement pas de différence significative de l'HR entre les groupes Durvalumab et placebo.

Références bibliographiques :

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Durvalumab

Nom commercial

IMFINZI®

OMEDIT IDF 2023

Version : 16

Création : 04/2020

Révision : 11/2023

Antonia, Scott J., Augusto Villegas, Davey Daniel, David Vicente, Shuji Murakami, Rina Hui, Takayasu Kurata, et al. 2018. « Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC ». *The New England Journal of Medicine* 379 (24): 2342- 50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.

Antonia, Scott J., Augusto Villegas, Davey Daniel, David Vicente, Shuji Murakami, Rina Hui, Takashi Yokoi, et al. 2017. « Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 377 (20): 1919- 29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.

Paz-Ares, Luis, Mikhail Dvorkin, Yuanbin Chen, Niels Reinmuth, Katsuyuki Hotta, Dmytro Trukhin, Galina Statsenko, et al. 2019. « Durvalumab plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 394 (10212): 1929-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).

Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, Westeel V. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12.

N. Girard et al. Characteristics of the first 615 patients enrolled in Pacific R: A study of the first real-world data on unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy (Poster). Presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Scientific Meeting, Sep 18–21, 2020. Abstract 1242P