

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 6 369 095 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

IMFINZI 50 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 29 juillet 2024 complétée le 19 août 2024 et le 2 septembre 2024

Nom du demandeur : AstraZeneca

Dénomination du médicament : IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

DCI : Durvalumab

Indication thérapeutique revendiquée : IMFINZI est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité (CBPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion» dans l'indication thérapeutique :**

«IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité (CBPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.»

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2^{ème} alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

IMFINZI (durvalumab) dispose d'ores et déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée octroyée le 21 septembre 2018 par la Commission européenne et a fait l'objet d'extensions d'indications ultérieures ; . Il est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC), d'un cancer des voies biliaires ou d'un carcinome hépatocellulaire (cf. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_fr.pdf)

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1). Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.

Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides avec 52 777 nouveaux cas de cancers bronchiques estimés en France métropolitaine en 2023^{1,2}. Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représente environ 15% des cancers bronchiques³. Au sein des CBPC, on distingue les stades limités (CBPC-SL) des stades étendus (CBPC-SE). Les CBPC-SL regroupent les stades I à III de la 8^{ème} classification TNM et représentent 30% des CBPC diagnostiqués⁴.

Le pronostic du CBPC-SL est particulièrement sombre et moins de 30% des patients sont en vie à 5 ans après le diagnostic, avec une médiane de survie estimée à 17,3 mois dans une cohorte européenne, notamment en raison du développement rapide de résistance aux traitements par chimioradiothérapie.

La stratégie thérapeutique du CBPC-SL n'a pas évolué depuis plus de 20 ans et repose sur une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine avec une irradiation cérébrale prophylactique pour

¹ « « INCa- Panorama des cancers en France, édition 2022. Disponible en ligne <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022> ». », s. d.

² Gautier Defosse, Sandra Guyader-Peyrou, et Zoé Uhry, « INCa et Santé publique France- Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible au lien suivant : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidente-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> », s. d.

³ « HAS. Avis de la commission de la Transparence de IMFINZI en date du 10/03/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18920_IMFINZI_PIC_EI_AvisDef_CT18920.pdf », s. d.

⁴ S. Peters et al., « Consolidation Nivolumab and Ipilimumab versus Observation in Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer after Chemo-Radiotherapy - Results from the Randomised Phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI Trial », *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 33, n° 1 (janvier 2022): 67- 79, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.011>.

certain patients. Peu d'améliorations ont été apportées au cours des dernières décennies, et la plupart se limitent à des approches de radiothérapie optimisées.

La population cible de cet AP est représentée par les patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade limité (CBPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.

En l'état actuel des connaissances et selon le demandeur, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par durvalumab dans l'indication revendiquée de l'AP est estimé à 1700 patients par an.

Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de la présente demande d'AP sont issues de l'étude pivotale ADRIATIC : étude de phase III internationale, multicentrique, comparative, en double aveugle, randomisée versus placebo, réalisée chez 730 patients atteints de CBPC-SL et n'ayant pas progressé après chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.

Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient :

- La Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de relecture centralisée indépendant (BICR pour Blinded Independent Central Review) utilisant RECIST v1.1. Elle est définie par le délai entre la date de randomisation et la date de la progression de la maladie ou du décès (par toute cause en l'absence de progression), que le patient se retire du traitement randomisé ou reçoive un autre traitement anticancéreux avant la progression.
- La Survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et le décès quel qu'en soit la cause.

Un total de 730 patients ont été inclus dans cette étude, dont 264 dans le groupe durvalumab et 266 dans le groupe placebo, soit une population en intention de traiter (ITT) de 530 patients pour la comparaison durvalumab versus placebo. L'âge médian était de 62,0 ans (intervalle : 28 à 84) avec ~33% de patients ≥ 65 ans à < 75 ans ; 69,1% étaient des hommes ; 50,4 % de caucasiens et 47,5 % d'asiatiques. L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion était de 0 (48,7%) ou de 1 (51,3%); 22,3 % de fumeurs actifs et 68,5 % étaient d'anciens fumeurs. La majorité des patients (87,4%) présentait avec un CBPC de stade III selon la 8ème classification TNM. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine (66,2 % de cisplatine-étoposide, 33,8 % de carboplatine-étoposide) ; 72,1 % des patients ont reçu une radiothérapie une fois par jour (dont 92,4 % ont reçu ≥ 60 ≤ 66 Gy une fois par jour) ; 27,9 % ont reçu une radiothérapie deux fois par jour (dont 96,6 % ont reçu 45 Gy deux fois par jour) et 53,8 % des patients ont reçu une irradiation cérébrale prophylactique (ICP). La réponse à la chimioradiothérapie était la suivante : réponse complète (12,3 %), réponse partielle (73,8 %), maladie stable (14,0 %).

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire avec une date de gel de la base pour l'extraction des données au 15 janvier 2024 et correspondent à l'analyse principale des co-critères de jugements principaux (SG et SSP).

A cette date, la médiane de survie globale était de 55,9 mois dans le bras durvalumab et de 33,4 mois dans le bras placebo, soit un gain en valeur absolue de 22,5 mois en faveur du bras durvalumab et la médiane de survie sans progression était de 16,6 mois dans le groupe durvalumab versus 9,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain de 7,4 mois en faveur du bras durvalumab.

Il a été observé dans le bras durvalumab une amélioration cliniquement et statistiquement significative sur les deux critères de jugement principaux :

- la survie globale évaluée par le BICR, avec une réduction de 27% du risque de décès pour les patients traités [HR=0,73 (IC 98,321% [0,54 ; 0,98]) ; p=0,01042],

- la survie sans progression évaluée par le BICR, avec une réduction du risque de progression ou de décès pour les patients traités HR=0,76 (IC 97,195% [0,59 ; 0,98]) ; p=0,01608].

Le profil de sécurité observé dans la population de l'étude ADRIATIC est globalement conforme au profil de sécurité connu de la molécule utilisé en monothérapie dans le cadre de son AMM. La plupart (> 70%) des événements indésirables (EI) étaient non graves et de faible intensité (grade maximum 1 ou 2).

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion» dans l'indication thérapeutique :

« IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade limité, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes

Vincent Gazin
Directeur Adjoint Europe et Innovation