

**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 à diluer pour perfusion**

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

Date du dépôt de la demande : le 29 janvier 2025, complétée le 7 février 2025, le 8 avril 2025 et le 25 avril 2025.

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

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

DCI/nom de code : durvalumab

Indication thérapeutique revendiquée :

« IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) ».

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM).**

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.

Vincent Gazin  
Directeur par intérim Direction Europe et Innovation

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

**Pièces jointes :** RCP, étiquetage, notice

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

Conformément aux dispositions combinées du 2<sup>ème</sup> 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<sup>o</sup> 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.

La spécialité pharmaceutique IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (durvalumab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 21 septembre 2018 dans le traitement des patients adultes atteints de certains cancers bronchiques non à petites cellules. Depuis, plusieurs extensions d'indication ont été accordées, notamment pour le traitement de certains cancers bronchiques à petites cellules, cancers des voies biliaires, carcinomes hépatocellulaires ou cancers de l'endomètre.

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 (EMA).

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

- **Au plan préclinique et de la qualité pharmaceutique :**

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 (IgG1k) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80. Ce blocage sélectif augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.

Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Les tumeurs de la vessie sont le 2<sup>ème</sup> cancer urologique le plus fréquent en France (après le cancer de la prostate), avec une incidence de 14 062 en 2023<sup>1</sup>. La tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) représente 20 à 25% des tumeurs de la vessie.

D'après les recommandations nationales de l'Association Française d'Urologie (AFU) pour 2022-2024 ainsi que les recommandations européennes de 2022, la cystectomie associée à un curage ganglionnaire étendu est le traitement de référence des TVIM non-métastatiques (cT2-T4aN0M0). Elle doit être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine chez les patients en bon état général avec une fonction rénale satisfaisante. Les deux protocoles de chimiothérapies utilisés à base de cisplatine sont le MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) dose dense/MVAC ou gemcitabine-cisplatine<sup>2</sup>. S'agissant des traitements adjuvants, les recommandations françaises de l'AFU préconisent une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine recommandée pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante, notamment en cas de tumeur à haut risque de récurrence (pT3, T4 et/ou pN+) ou une immunothérapie adjuvante par nivolumab (OPDIVO) chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil  $\geq 1\%$ <sup>2</sup>.

Malgré ces options thérapeutiques, les patients atteints de TVIM conservent un pronostic défavorable avec des taux de récurrence élevés (40-45%), quel que soit le stade de la maladie au moment du diagnostic ou la modalité de traitement reçue<sup>3</sup>. La récurrence est associée à un taux de mortalité plus élevé<sup>4</sup>. La moitié des patients atteints de TVIM vont développer des métastases dans les 2-3 ans suivant le diagnostic<sup>5</sup>. Ces résultats soulignent le besoin médical pour les patients atteints de TVIM traités chirurgicalement et la nécessité de traitements plus efficaces capables de retarder ou de prévenir la récurrence et d'améliorer la survie à long terme.

En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par IMFINZI dans l'indication revendiquée est estimé entre 657 et 2635 patients par an.

### Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité d'IMFINZI soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues de l'étude NIAGARA : étude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, portant sur un traitement néoadjuvant d'IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine suivi d'un traitement adjuvant d'IMFINZI en monothérapie pour les patients atteints de TVIM. L'étude a randomisé 1 063 patients candidats à une cystectomie radicale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de traitement immunomodulateur antérieur pour le traitement de la TVIM au stade infiltrant T2-T4a N0/1M0. L'étude a exclu les patients présentant une histologie purement non urothéliale, toutes les histologies à petites cellules et les tumeurs non vésical urothéliales (ex : uretère, urètre ou du pelvis rénal).

La randomisation a été stratifiée selon le stade clinique de la tumeur : stade T2N0 vs >T2N0 (incluant T2N1, T3 et T4a), la fonction rénale (fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine [CrCl]  $\geq 60$  mL/min vs fonction rénale altérée CrCl  $\geq 40$  mL/min to  $< 60$  mL/min) et l'expression de PD-L1 (élevée vs basse/négative).

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir IMFINZI en périopératoire avec une chimiothérapie néoadjuvante (Bras 1) ou une chimiothérapie néoadjuvante seule (Bras 2) :

- Bras 1 (IMFINZI + chimiothérapie) : IMFINZI 1 500 mg + gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> et cisplatine 70 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant chirurgie, suivi de IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à 8 cycles après chirurgie, ou
- Bras 2 (chimiothérapie) : gemcitabine 1 000mg/m<sup>2</sup> et cisplatine 70 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant chirurgie sans traitement post-chirurgie.

Les patients présentant une fonction rénale altérée ont reçu une dose réduite de cisplatine de 35 mg/m<sup>2</sup> pour les jours 1 et 8 de chaque cycle.

Une évaluation tumorale selon les critères de RECIST v1.1 a été réalisée à l'initiation et après l'achèvement du traitement néoadjuvant (avant chirurgie). Après chirurgie, les évaluations tumorales RECIST 1.1 ont été effectuées toutes les 12 semaines pendant les 24 premiers mois puis toutes les 24 semaines pendant 36 mois et enfin toutes les 52 semaines jusqu'à progression de la maladie, fin d'étude ou décès.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réponse pathologique complète (pCR) évaluée par une évaluation centralisée et en aveugle et la survie sans événement (SSE) incluant une évaluation centralisée indépendante et en aveugle (BICR). La survie globale (SG) était un critère secondaire clé.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les 533 patients du bras 1 et les 530 patients du bras 2 de l'étude. Les données démographiques de l'ensemble de la population de l'étude à l'inclusion étaient les suivantes : sexe masculin (81,8%), l'âge <65 ans (46,9%), blancs (67%), asiatiques (27,9%), noirs ou afro américains (0,9%), hispaniques ou latino (8,0%) ou autres origines ethniques (0,8%) et PS ECOG 0 (78%) vs PS 1 (22%). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade tumoral T2N0 (40,3%) et > T2N0a (59,7%), ganglions lymphatiques régionaux N0 (94,5%) et N1 (5,5%), fonction rénale adéquate (81,1%) et fonction rénale altérée (18,9%), et l'expression élevée de PD-L1 (73,1%) et basse/négative (26,9%). L'histologie des sous-types inclue le carcinome urothélial (84,5%), carcinome urothélial avec différenciations squameuse (8,2%), carcinome urothélial avec des variants histologiques (5,0%) et carcinome urothélial avec différenciations glandulaires (2,4%).

Lors d'analyses intermédiaires pré-planifiées, l'étude a démontré la supériorité de l'ajout d'IMFINZI à la chimiothérapie néoadjuvante suivi d'un traitement adjuvant d'IMFINZI en monothérapie par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule avec :

- une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de survenue d'événement (date de la chirurgie, progression, décès ou rechute de la maladie) de 32% [HR = 0,68 (IC 95 % : 0,56, 0,82),  $p < 0,0001$ ], co-critère de jugement principal, avec une médiane de suivi de 34,7 mois (min, max : 0,03, 60,68) et 27,7 mois (min, max: 0,03, 61,27) respectivement ;
- une amélioration numérique des taux de réponse pathologique complète (pCR), co-critère de jugement principal [Taux de réponse = 37,3 % (IC 95 % : 33,2, 41,6) vs Taux de réponse = 27,5 % (IC 95 % : 23,8, 31,6)] ;

- une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de décès de 25% [HR = 0,75 (IC 95 % : 0,59, 0,93), p = 0,0106], critère de jugement secondaire.

Le profil de tolérance d'IMFINZI est cohérent avec celui connu dans le cadre de l'AMM. En effet, aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans l'étude NIAGARA. Cependant, sur la période globale de traitement (néoadjuvant + adjuvant), une proportion plus importante d'événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 selon le système CTCAE, d'Els graves, d'Els entraînant l'arrêt ou la modification du traitement par durvalumab a été observée par rapport aux données compilées de sécurité de durvalumab en monothérapie regroupant 4045 patients provenant de 13 études cliniques. Les taux d'Els et de décès dus à un EI étaient comparables dans les deux bras de traitement. L'ajout d'IMFINZI à la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas conduit à une augmentation des Els, des Els de grade 3-5, des réactions liées à la perfusion, des Els entraînant un retard ou une annulation de la chirurgie ou des Els entraînant l'arrêt ou la modification du traitement par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule. Cependant, une légère augmentation des Els graves a été observée avec l'ajout d'IMFINZI à la chimiothérapie néoadjuvante. Enfin, comme attendu, les patients ayant reçu un traitement adjuvant par IMFINZI ont présenté plus d'Els que les patients inclus dans le groupe contrôle n'ayant reçu aucun traitement pendant cette période.

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

**« IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) ».**

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

1. Rouprêt M. et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. Prog Urol. 2020 Nov;30(12S):S78-S135.

2. AFU. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie – actualisation 2022-2024 : tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM). <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-tumeurs-de-la-vessie-infiltrant-le-muscle-tvim/>

3. Pfister C, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J Clin Oncol. 2022;40(18):2013-22.

4. Patrick Squires et al. Recurrence and its association with overall survival (OS) in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) patients undergoing radical cystectomy (RC): A real-world analysis. JCO 43, 705-705(2025).

5. Tian J. et al. Population-based outcome of muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy: who can benefit from adjuvant chemotherapy? Transl Androl Urol. 2021 Jan;10(1):356-373.