

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
6 février 2019***Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019****durvalumab*****IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4)

B/1 flacon de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L01XC28 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important dans l'indication de l'AMM
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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), <p>la Commission considère que la monothérapie IMFINZI (durvalumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) <u>par rapport au placebo</u> dans le cadre du traitement du CBNPC localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie concomitante chez des patients en bon état général et dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$.</p>
ISP	IMFINZI en monothérapie est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à son AMM, IMFINZI (durvalumab) est une monothérapie par voie I.V. à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois, pour le traitement de première intention 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.</p> <p>La Commission souligne les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le durvalumab a démontré son efficacité uniquement chez des patients en bon état général n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie 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 inférieur à 1% ; - pour les patients dont l'expression de PD-L1 n'a pu être déterminée (ayant représenté 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 chimioradiothérapie. Faute d'étude réalisée spécifiquement chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée, sa place dans la stratégie reste à déterminer.
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>Les données de survie globale n'étant pas matures dans le groupe durvalumab de l'étude PACIFIC, l'actualisation avec un suivi de 36 mois est attendue par la Commission dès qu'elle sera réalisée.</p> <p>► Opportunité d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)</p> <p>Eu égard à l'existence d'un besoin médical non couvert et compte tenu des résultats de l'étude PACIFIC, 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 cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, sans altération moléculaire (ex : EGFR ou ALK), non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie 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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé la mise à disposition précoce de durvalumab dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives dès le 09/11/2017 puis dans le cadre d'une ATU dite de cohorte (ATUc), accordée le 16/03/2018 dans l'indication : « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie concomitante à base de platine ».</p> <p>Cette mise à disposition, encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, a officiellement débuté le 26/03/2018 et a pris fin le 29/10/2018.</p>
Classification ATC	<p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Immunosuppresseurs L01 Immunosuppresseurs L01XC anticorps monoclonaux L01XC28 durvalumab</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité IMFINZI (durvalumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Ce médicament a obtenu une AMM centralisée, le 21/09/2018, « 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 (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

Initialement dans le cadre de la procédure d'AMM, le laboratoire a revendiqué auprès de l'EMA¹ une AMM sans restriction d'utilisation sur le seuil PD-L1. Au final, l'AMM a été octroyée avec une restriction sur l'expression PD-L1 (\geq 1% des cellules tumorales). Ce médicament a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte autorisée le 16/03/2018 dans l'indication « DURVALUMAB est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 et 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie concomitante à base de platine » sur la base des résultats de l'étude pivot PACIFIC. A la différence du libellé de l'ATU de cohorte, le libellé de l'indication AMM ne précise pas la nécessité de proposer ce traitement uniquement chez les patients ayant eu la chimioradiothérapie selon un schéma concomitant.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement lorsque la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie concomitante dans la mesure où les résultats des études en cours visant à évaluer le bénéfice clinique de durvalumab après la chimioradiothérapie séquentielle n'étant pas disponibles à ce jour.

¹ EMA, EPAR du 26/07/2018 relatif à IMFINZI, pages 10-11

Dans le cadre de ses missions, la commission de la Transparence ne peut évaluer IMFINZI que dans l'indication validée par l'AMM (c'est-à-dire en cas de tumeurs exprimant PD-L1 \geq 1%).

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) 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. PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) peut être exprimée à la fois sur des cellules tumorales et sur des cellules immunitaires associées à la tumeur dans un microenvironnement tumoral.

Dans le CBNPC, d'autres immunothérapies [anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) ou anti-PD-L1 (atezolizumab)] ont récemment intégré l'arsenal thérapeutique mais à un stade plus avancé, en première ou deuxième ligne métastatique selon l'immunothérapie.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers.

Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé

Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Posologie

La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois.

Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles.

Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 1 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Cf. Tableau 1 du RCP pour les modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement. [...]

Mode d'administration

IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse pendant une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL

En France, le cancer du poumon constitue le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France : 39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France en 2012². Selon les dernières projections³, le nombre de nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire est estimé à 49 109 pour l'année 2017 dont 29 542 chez les sujets de 65 ans ou plus (60,2%).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85%⁴ de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue deux grands types histologiques :

- les cancers épidermoïdes (comptant pour 15 à 25% des cas) et
- les cancers non épidermoïdes (environ 75 à 85% des cas, incluant entre autres : les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

La chirurgie d'exérèse qui est le seul traitement curatif du cancer bronchique non à petites cellules est le traitement de référence des stades localisés (stades I et II) pour les patients opérables.

Environ 25% des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé⁵ correspondant au stade III de la maladie⁶ qui représente un groupe hétérogène de tumeurs (stades IIIA, IIIB et IIIC selon la classification TNM) et un pronostic très variable selon l'atteinte ganglionnaire. L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.

La discussion de la résécabilité ne concerne que les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2).

Environ deux tiers des cas de CBNPC localement avancés sont diagnostiqués à un stade déjà non opérable. Le traitement de référence⁷ du CBNPC localement avancé et non opérable est une chimioradiothérapie si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base d'un sel de platine, et être associée à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique.

La chimioradiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, elle peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats.

La chimioradiothérapie séquentielle est préconisée chez les patients PS \geq 2 et/ou âgés et/ou fragiles.

A l'issue du traitement, il est préconisé une surveillance sans traitement.

En dépit de cette prise en charge, la majorité des patients finissent par progresser et le taux de survie à 5 ans est d'environ 15%⁸. De ce fait, le besoin médical du cancer bronchique non à petites cellules au stade localement avancé, non opérable, peut être considéré comme non couvert après chimioradiothérapie (concomitante ou séquentielle).

² INCa. Incidence et mortalité des cancers en France métropolitaine en 2012

³ Les données observées disponibles pour ces estimations allaient jusqu'en 2013. Ces estimations pour 2017 sont donc des projections. Toute projection présente un certain niveau d'incertitude, notamment parce qu'elle oblige à faire certaines hypothèses sur l'évolution entre 2013 et 2017, période pour laquelle les données ne sont pas encore disponibles.

⁴ HAS. INCa. Guide du parcours de soins. Cancers broncho-pulmonaires. Juillet 2013

⁵ Debievre D., Locher C., Neidhardt A.-C. et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. Revue des Maladies Respiratoires 2014 ; 31(9):805-16

⁶ classification par stade de l'Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer [UICC/AJCC]

⁷ Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015

⁸ Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant vs sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 2010 ; 28 : 2181-90

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, après une chimioradiothérapie à base de platine.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

En pratique, il est préconisé une surveillance sans traitement.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Le libellé d'indication des AMM octroyées dans les pays mentionnés dans le tableau ci-dessous ne mentionne pas de restriction selon le seuil d'expression tumorale de PDL-1.

Pays	AMM	
	Date	Indications
Etats Unis	01/05/2017	IMFINZI (durvalumab), indiqué dans le traitement des patients atteints : - d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont : la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine; la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine ;
	16/02/2018	- d'un CPNPC de stade III et non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.
Canada	03/01/2017	IMFINZI (durvalumab), indiqué dans le traitement des patients atteints : - d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont : la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine; la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine.
	07/05/2018	- d'un CPNPC localement avancé et non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.
Suisse	11/06/2018	IMFINZI est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé et non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie définitive à base de platine.
Japon	02/07/2018	IMFINZI en monothérapie est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.
Australie	02/10/2018	IMFINZI (durvalumab), indiqué dans le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine
	En cours d'évaluation	IMFINZI en monothérapie est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cancer CBNPC localement avancé, non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.
Brésil	26/12/2017	IMFINZI (durvalumab), indiqué dans le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont la maladie a

Pays	AMM	
	Date	Indications
		progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine
	02/07/2018	IMFINZI en monothérapie est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.

► Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s)
Indication AMM restreinte au seuil PD-L1 \geq 1%		
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Idem AMM européenne
Allemagne	Non soumis	
Pays-Bas	Evaluation en cours	
Espagne	Non soumis	
Italie	Evaluation en cours	
Suède	Evaluation en cours	
Belgique	Evaluation en cours	
Indication AMM non restreinte sur le seuil PD-L1		
Australie	Evaluation en cours	IMFINZI en monothérapie est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine. Traitement pour une durée maximale de 12 mois.
Canada	Evaluation en cours	Traitement d'un CPNPC localement avancé et non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine pour une durée maximale de 12 mois.
Suisse	01/09/2018	IMFINZI est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du CPNPC localement avancé et non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie définitive à base de platine.
Japon	29/08/2018	IMFINZI en monothérapie est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande de remboursement dans l'indication validée par l'AMM « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un 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 », le laboratoire a fourni les données issues :

- de l'étude de phase III PACIFIC, randomisée, en double-aveugle versus placebo chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé et non opérable qui n'ont pas progressé après un traitement par chimiothérapie à base de platine concomitante à une radiothérapie, quel que soit le seuil d'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales ;
- des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU nominatives et de cohorte), validées par l'ANSM dans le « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie concomitante à base de platine », cf. paragraphe 08.4.

08.1 Efficacité : étude PACIFIC^{9,10}

8.1.1 Indépendamment du seuil d'expression du PD-L1 : population totale de l'étude (en ITT)

Etude PACIFIC	
Type de l'étude	Etude de supériorité , de phase III, multicentrique, internationale, randomisée en double-aveugle versus placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance de durvalumab chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé (stade III) et non opérable qui n'ont pas progressé après un traitement par chimiothérapie à base de platine concomitante à une radiothérapie.
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de durvalumab comparativement au placebo en termes de survie globale et de survie sans progression (co-critères principaux).
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (premier patient randomisé) : 9 mai 2014 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : étude en cours Date du <i>cut-off</i> des données présentées : <ul style="list-style-type: none">- 13 février 2017 pour la survie sans progression (SSP), les autres critères RECIST et la tolérance- 22 mars 2018 pour la survie globale (SG), la SSP2.
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a été réalisée dans 235 sites répartis dans 26 pays (Amérique du Nord et du Sud, Australie, Asie, Europe et Afrique du Sud). En France, 16 sites ont été ouverts dont 12 ayant recruté 43 patients.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- homme ou femme âgé de 18 ans ou plus,- diagnostic de CBNPC localement avancé (stade III¹¹) non opérable, documenté histologiquement ou cytologiquement,- ayant reçu au moins 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine concomitante à une radiothérapie et ayant terminé ce traitement 1 à 42 jours avant la 1^{ère} dose de traitement de l'étude,<ul style="list-style-type: none">▪ concernant la radiothérapie, les patients devaient avoir reçu une dose totale d'irradiation de 60 Gy \pm 10% (54 à 66 Gy).▪ pour les patients ayant rapporté des toxicités lors du traitement antérieur par chimioradiothérapie, la 1^{ère} dose de traitement de l'étude pouvait être retardée jusqu'à 42 jours après la fin du traitement par chimioradiothérapie,

⁹ Antonia SJ., Villegas A., Daniel D., et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC, NEJM 2017;377:1919-29

¹⁰ Antonia SJ., Villegas A., Daniel D., et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC, NEJM 2018;379:2342-50

¹¹ Selon la version 7 du guide d'oncologie thoracique de l'International Association for the Study of Lung Cancer

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ le protocole de chimiothérapie à base de platine devait contenir l'un des composants suivants : étoposide, vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docétaxel ou permetrexed, ▪ le dernier cycle de chimiothérapie devait être terminé avant ou concomitamment à la dernière séance de radiothérapie, ▪ les patients ne pouvaient pas avoir reçu de traitement après le traitement par radiothérapie mais pouvait avoir reçu une chimiothérapie en amont du traitement par chimioradiothérapie, <ul style="list-style-type: none"> - n'ayant pas progressé suite au traitement par chimioradiothérapie concomitante, - avec une espérance d'au moins 12 semaines au jour 1, - un score de performance PS de l'OMS de 0 ou 1 (score ECOG).
Parmi les critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients avec une tumeur d'histologie mixte CBNPC et CBPC (cancer bronchique à petites cellules), - patients avec un CBNPC localement avancé traité par chimioradiothérapie séquentielle, - patients avec un CBNPC localement avancé et ayant progressé après un traitement par chimioradiothérapie concomitante, - patients avec un CBNPC localement avancé et présentant un EI de grade > 2 non résolu, survenu au cours de la chimioradiothérapie, - patients présentant un EI de pneumopathie radique de grade ≥ 2 survenu au cours de la chimioradiothérapie, - patients ayant reçu une immunothérapie ou un médicament expérimental au cours des 4 semaines précédant la 1^{ère} dose de traitement de l'étude, ou un anticorps monoclonal au cours des 6 semaines précédant la 1^{ère} dose de traitement de l'étude, - patients ayant été exposés à un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1.
Produits étudiés	<p>Avant l'étude, les patients avaient tous reçu un traitement par chimiothérapie à base de platine concomitante à une radiothérapie (fin du traitement 1 à 42 jours avant la 1^{ère} dose de traitement de l'étude).</p> <p>Au jour 1 de l'étude PACIFIC, les patients étaient randomisés (2 :1) pour recevoir durant la <u>phase de traitement</u> d'une durée maximale de 12 mois¹² (soit un maximum de 26 doses administrées) soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe durvalumab : 10 mg/kg toutes les 2 semaines administré par perfusion intraveineuse, - groupe placebo : solution saline administrée toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.
Critères de stratification	<ul style="list-style-type: none"> - âge (< 65 ans <i>versus</i> ≥ 65 ans), - sexe (homme <i>versus</i> femme), - statut tabagique (fumeur <i>versus</i> non-fumeur). <p>Il est à noter que, comme pour nivolumab¹³ mais à la différence du pembrolizumab ou de l'atézolizumab, précédemment évalués dans le traitement du CBNPC au stade avancé (stades IIIB et/ou IV), l'expression du PD-L1 n'était ni un critère de stratification (pembrolizumab¹⁴, atezolizumab¹⁵) ni un critère d'inclusion (pembrolizumab¹⁶).</p>
Schéma de l'étude	<p>L'étude PACIFIC comprenait 2 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une <u>phase de traitement</u> et - une <u>phase de suivi</u>.

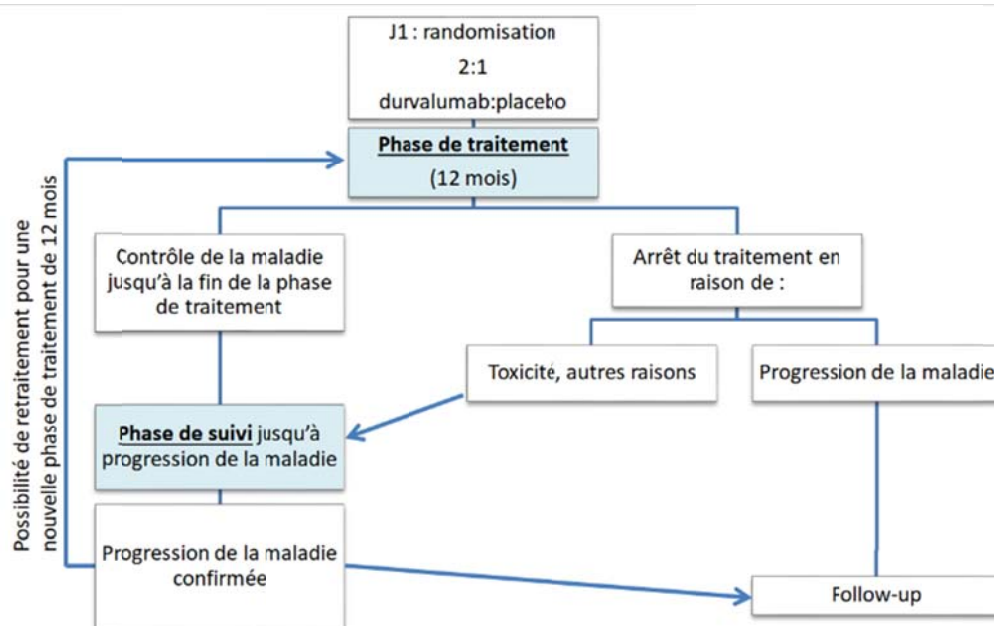
¹² La durée d'administration de 12 mois repose sur les données rapportées par les précédentes études de durvalumab en monothérapie (étude 1108 et étude ATLANTIC) qui avaient évalué et validé ce schéma thérapeutique et cette durée d'administration de 12 mois pour le programme de développement en monothérapie. Ce choix était fondé sur plusieurs avis cliniques, et notamment sur le fait que les patients progressent assez rapidement. Il est moins courant de traiter jusqu'à progression au stade III de la maladie par rapport au stade IV. De plus, une durée de 12 mois a été considérée comme compatible avec la durée d'administration d'un traitement en situation non métastatique.

¹³ Pas de sélection sur PD-L1 dans les études de phase III en 2^{ème} ligne avancée du CBNPC de type épidermoïde (CA209017) et de type non épidermoïde (CA209057)

¹⁴ Etude de phase III KEYNOTE 189 (score de proportion tumorale [TPS] ≥ 1% versus <1%)

¹⁵ Etude de phase III OAK (GO28915)

¹⁶ Etudes de phase III KEYNOTE 010 en 2^{ème} ligne avancée (TPS ≥ 1%), KEYNOTE-024 en 1^{ère} ligne métastatique (TPS ≥ 50%)



Le traitement devait être interrompu avant 12 mois, en cas de :

- progression de la maladie, à moins que l'investigateur ne considère que le traitement de l'étude puisse bénéficier au patient,
- initiation d'un nouveau traitement anticancéreux,
- toxicité inacceptable,
- retrait de consentement,
- ou si d'autres raisons conduisant à la sortie de l'étude se produisaient.

Au cours de l'étude, aucun *cross-over* entre les groupes de traitement n'était autorisé.

Les patients ayant terminé la phase de traitement de 12 mois, étaient éligibles pour entrer dans la phase de suivi de l'étude.

En cas de progression de la maladie au cours de la phase de suivi, les patients ayant terminé la phase de traitement de 12 mois pouvaient être retraités au cours d'une nouvelle phase de traitement de 12 mois (au cours de laquelle ils recevaient le traitement pour lequel ils avaient été initialement randomisés : durvalumab ou placebo). Les patients ne pouvaient être retraités qu'une seule fois, soit une durée maximale de traitement autorisée de deux périodes de 12 mois. Un amendement a été déposé afin de ne laisser la possibilité de retraitement que pour les patients ayant été randomisés dans le groupe durvalumab.

Suivi de la progression de la maladie

Un scan corps entier (CT- scan) ou une IRM devaient être réalisés :

- à l'inclusion, entre 0 et 42 jours après la fin de la chimioradiothérapie,
- lors de la phase de traitement ou en cas d'arrêt prématuré de traitement, toutes les 8 semaines au cours des 12 mois,
- lors de la phase de suivi (après les 12 mois de traitement), toutes les 12 semaines.

Les scans étaient évalués selon les critères RECIST1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) par le centre investigateur, puis transmis au comité de revue indépendant (BICR, *Blinded Independent Central Review*) qui réalisait une nouvelle évaluation en aveugle selon les critères RECIST.

La progression de la maladie devait être confirmée par un deuxième scan d'évaluation au plus tôt 4 semaines après la première évaluation de la progression.

Suivi de la survie globale

Après la progression de la maladie, un contact téléphonique avait lieu avec le patient ou sa famille si le patient ne souhaitait pas suivre les évaluations de la phase de suivi, tous les mois la première année, puis tous les 2 mois.

Co-critères de jugement principaux

Les analyses des co-critères de jugement principaux étaient prévues dans la population en ITT (inclusion des patients indépendamment du seuil PD-L1) :

	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (SG), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. - Survie sans progression (SSP), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier. <p>La progression de la maladie était évaluée par le comité de revue indépendant (BICR) en aveugle selon les critères RECIST version 1.1.</p>												
Critères de jugement secondaires clés	<p>Les critères suivants étaient hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale à 24 mois, définie par la proportion de patients toujours en vie 24 mois après la randomisation - Pourcentage de réponse objective, évalué chez les patients présentant une maladie mesurable à l'inclusion, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une RC (réponse complète) ou une RP (réponse partielle). La réponse tumorale était évaluée par le BICR en aveugle selon les critères RECIST version 1.1. 												
Critères de jugement secondaires	<p>Il n'y a pas eu de procédure spécifique pour contrôler l'inflation du risque alpha pour les critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse, définie comme la durée entre la date de première réponse documentée (RC ou RP) et la date de progression ou du décès, quelle qu'en soit la cause. La réponse tumorale et la progression de la maladie était évaluée par le BICR en aveugle selon les critères RECIST version 1.1. - Survie sans progression SSP à 12 et 18 mois, définie comme la proportion de patients vivants et ne présentant pas de progression documentée de la maladie à 12 mois et à 18 mois. - Survie sans progression 2 (SSP2) définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de seconde progression documentée de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier. - Délai avant survenue de métastases à distance ou du décès, défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'observation de métastases à distance ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier. Les métastases à distance sont définies comme toute nouvelle lésion en dehors du champ de rayonnement de la radiothérapie selon les critères RECIST version 1.1 ou confirmée par biopsie. - Qualité de vie, évaluée selon les questionnaires QLQ-C30 et son module spécifique au cancer du poumon QLQ-LC13 de l'EORTC. - Tolérance 												
Taille de l'échantillon	<p>Environ 702 patients devaient être randomisés (ratio 2:1, groupe durvalumab : groupe placebo) pour démontrer une différence statistiquement significative sur la survie globale (hypothèse d'un HR=0,73 se traduisant par un bénéfice de 8 mois par rapport à la médiane de survie globale sous le groupe placebo estimée à 22 mois) avec une puissance de 85% et un risque de 1^{ère} espèce à 2,5% par un test bilatéral, ceci après que 491 décès soient survenus (70% de maturité).</p> <p>Cet effectif permettait aussi de démontrer la supériorité de durvalumab <i>versus</i> placebo pour l'analyse de la SSP après survenue de 458 progressions avec un seuil de significativité de 2,5% et une puissance de 95% (sur l'hypothèse d'un HR de 0,67, soit 5 mois de bénéfice par rapport à la médiane de SSP du bras placebo estimée à 10 mois).</p>												
Méthode d'analyse des résultats	<p>Le protocole de l'étude prévoyait 4 dates de <i>cut-off</i> pour l'analyse des co-critères de jugement principaux (SG et SSP).</p> <p>Tableau : Analyses intermédiaires et principales de SSP et de SG prévues au protocole</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SG</th> <th>SSP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1^{ère} date de <i>cut-off</i>³</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>13 février 2017</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Résultats disponibles avec une médiane de suivi de 14,5 mois</i></td> <td></td> <td>Analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 367 événements pour la SSP. Risque alpha prévu : 0,014</td> </tr> </tbody> </table>		SG	SSP	1 ^{ère} date de <i>cut-off</i> ³			13 février 2017			<i>Résultats disponibles avec une médiane de suivi de 14,5 mois</i>		Analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 367 événements pour la SSP. Risque alpha prévu : 0,014
	SG	SSP											
1 ^{ère} date de <i>cut-off</i> ³													
13 février 2017													
<i>Résultats disponibles avec une médiane de suivi de 14,5 mois</i>		Analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 367 événements pour la SSP. Risque alpha prévu : 0,014											

	<p>2^e date de <i>cut-off</i>¹⁰</p> <p>22 mars 2018</p> <p><i>Résultats disponibles avec une médiane de suivi de 25,2 mois</i></p>	<p>Première analyse intermédiaire</p> <p>réalisée concomitamment à l'analyse principale de la SSP (correspond à la survenue d'environ 285 décès) ;</p> <p>Risque alpha prévu : 0,0021</p>	<p>Analyse principale</p> <p>réalisée après la survenue de 458 événements pour la SSP</p> <p>Risque alpha prévu : 0,0219</p>
	<p>3^e date de <i>cut-off</i></p>	<p>Seconde analyse intermédiaire</p> <p>réalisée après la survenue de 393 décès;</p> <p>Risque alpha prévu : 0,0098</p>	
	<p>4^e date de <i>cut-off</i></p>	<p>Analyse principale</p> <p>réalisée après la survenue de 491 décès;</p> <p>Risque alpha prévu : 0,0217</p>	
<p>Le risque alpha de 5% a été divisé équitablement entre les deux co-critères (soit 2,5% pour chaque critère).</p> <p>Pour les analyses intermédiaires, les risques alpha sont présentés dans le tableau ci-dessus avec le nombre d'événements prévus à chaque analyse. Le risque alpha est ensuite recalculé à partir du nombre d'événements observés, par la fonction de dépense Lan DeMets qui approxime la méthode O'Brien Fleming pour tests multiples¹⁷.</p> <p><u>Pour l'évaluation de la SG</u>, les seuils de significativité à utiliser pour les deux analyses intermédiaires seront déterminés en fonction des nombres exacts de décès survenus aux 2^{ème} et 3^{ème} dates de <i>cut-off</i>. Par exemple pour 285 et 393 décès à ces dates, le seuil de significativité serait de 0,21% pour la première analyse intermédiaire et de 0,98% pour la seconde analyse intermédiaire. Ainsi le seuil de significativité pour l'analyse principale de SG serait de 2,17%.</p> <p><u>Pour l'évaluation de la SSP</u>, le seuil de significativité à utiliser pour l'analyse intermédiaire sera déterminé en fonction du nombre exact d'événements survenus à la 1^{ère} date de <i>cut-off</i>. Par exemple pour 367 événements de SSP, le seuil de significativité serait de 1,04% et ainsi le seuil de significativité pour l'analyse principale de SSP serait de 2,19%.</p> <p>Si l'analyse intermédiaire de la SSP n'était pas significative, alors l'aveugle était maintenu et le suivi de la SSP continuait jusqu'à la survenue du nombre d'événements prévus pour l'analyse principale de SSP.</p> <p>Si l'analyse intermédiaire de la SSP était significative, alors le risque alpha était redistribué (réallocation) sur le co-critère principal de SG, et les critères secondaires clés de SG à 24 mois et d'ORR.</p> <p>Ces méthodes visent à contrôler le risque alpha global à 5% pour l'ensemble des critères de jugements testés.</p>			
<p>Parmi les amendements</p>	<p>Amendement n° 3 (18/02/2015) :</p> <p>Initialement, la randomisation devait avoir eu lieu dans les 14 jours suivant la chimioradiothérapie. Le protocole a été modifié de manière à porter le délai de randomisation de 14 à 42 jours depuis la dernière séance de radiothérapie (délai ≥ 14 jours après la dernière séance de radiothérapie : 356 patients inclus sur 473 dans le groupe durvalumab et 175/237 dans le groupe placebo).</p>		
<p>Populations d'analyse</p>	<p>Les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population FAS (<i>Full Analysis Set</i>) définie par l'ensemble des patients randomisés et réalisées à partir du traitement attribué.</p> <p>Les analyses de tolérance ont été conduites sur la population de tolérance, définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, selon le traitement réellement reçu.</p>		

¹⁷ Lan GKK., DeMets D I. Discrete sequential boundaries for clinical trials, *Biometrika*, 1983; 70(3): 659-63

Justification du laboratoire AstraZeneca concernant le seuil d'expression PD-L1 :
 A la conception de l'étude (publication du protocole le 19 février 2014), la valeur prédictive du statut PD-L1 dans la prise en charge métastatique du CBNPC n'étant pas encore validée par les études de phase III d'immunothérapie, la recherche du statut PD-L1 ne faisait alors pas partie des recommandations de prise en charge du CBNPC métastatique. Le statut PD-L1 n'était donc pas non plus recommandé pour la prise en charge du stade localement avancé, ni même réalisé en routine clinique, et restait un biomarqueur exploratoire.
 C'est donc en tant que biomarqueur exploratoire que l'analyse du statut PD-L1 était prévue dans l'étude PACIFIC : soit de façon rétrospective sur les échantillons tumoraux collectés en amont de la chimioradiothérapie, avec une analyse en sous-groupe prévue sur les échantillons disponibles.
 Sur la base du plan de développement clinique de durvalumab, l'analyse de l'expression de PD-L1 a été réalisée selon un cut-off initial de 25% d'expression par les cellules tumorales.

Résultats

► Effectifs et caractéristiques des patients (cf. Tableau 1)

Entre le 9/05/2014 et le 22/04/2016, 983 patients ont été sélectionnés dont 713 patients ont été randomisés (2 :1) dans les groupes :

- durvalumab : 476 patients dont 202 (42,4%) ayant terminé la phase de traitement de 12 mois ;
- placebo : 237 patients dont 71 (30,0%) ayant terminé la phase de traitement de 12 mois.

L'âge médian des patients était de 64 ans et ils étaient majoritairement de sexe masculin (70,1%). Les patients avaient un score de performance ECOG de 0 (48,8%) ou de 1 (50,8%). La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (91,0%).

La majorité des patients avait un CBNPC localement avancé de stade IIIA (52,9%) ou IIIB¹⁸ (44,7%) et d'histologie épidermoïde (45,7%) ou non épidermoïde (54,3%). Il convient de noter que les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1. L'expression PD-L1 a été évaluée par immunohistochimie (SP263 Ventana) sur des prélèvements archivés disponibles à la randomisation des patients mais réalisés au moment du diagnostic du CBNPC et avant le traitement par chimioradiothérapie concomitante. Près d'un quart (22,3%) des patients avaient un niveau d'expression PD-L1 \geq 25%. L'expression du PD-L1 n'était pas connue pour environ un tiers des patients (36,7%). Il convient de relever que le protocole de l'étude ne prévoyait pas la non-inclusion des patients ayant une tumeur EGFR mutée (6% des patients ayant une tumeur EGFR mutée ont été inclus et le statut était inconnu pour 67,3%).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Durvalumab n=476	Placebo n=237	Total n=713
Sexe, n (%)			
Homme	334 (70,2)	166 (70,0)	500 (70,1)
Femme	142 (29,8)	71 (30,0)	213 (29,9)
Age (années)			
Médiane (min-max)	64 (31-84)	64 (23-90)	64 (23-90)
\geq 65 ans, n (%)	215 (45,2)	107 (45,1)	322 (45,2)
Origine ethnique, n (%)			
Caucasienne	337 (70,8)	157 (66,2)	494 (69,3)
Asiatique	120 (25,2)	72 (30,4)	192 (26,9)
Statut tabagique, n (%)			
Non-fumeur	43 (9,0)	21 (8,9)	64 (9,0)
Fumeur	433 (91,0)	216 (91,1)	649 (91,0)
dont : Ancien fumeur	354 (74,4)	178 (75,1)	532 (74,6)

¹⁸ Selon la 8^{ème} classification AJCC en vigueur depuis janvier 2017, les stades TNM T3, T4 N3 précédemment classifiés en stade IIIB sont désormais classifiés en stade IIIC

	Durvalumab n=476	Placebo n=237	Total n=713
<i>Toujours fumeur</i>	79 (16,6)	38 (16,0)	117 (16,4)
Score ECOG, n (%)			
0	234 (49,2)	114 (48,1)	348 (48,8)
1	240 (50,4)	122 (51,5)	362 (50,8)
Manquant	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Histologie, n (%)			
Epidermoïde	224 (47,1)	102 (43,0)	326 (45,7)
Non épidermoïde	252 (52,9)	135 (57,0)	387 (54,3)
Stade de la maladie (selon la classification AJCC)*, n (%)			
IA	1 (0,2)	0	1 (0,1)
IB	0	2 (0,8)	2 (0,3)
IIA	3 (0,6)	1 (0,4)	4 (0,6)
IIB	4 (0,8)	2 (0,8)	6 (0,8)
IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)	377 (52,9)
IIIB*	212 (44,5)	107 (45,1)	319 (44,7)
IV	4 (0,8)	0	4 (0,6)
Expression du PD-L1** par les cellules tumorales, n (%)			
PD-L1 ≥ 25%	115 (24,2)	44 (18,6)	159 (22,3)
PD-L1 < 25%	187 (39,3)	105 (44,3)	292 (41,0)
Inconnue***	174 (36,6)	88 (37,1)	262 (36,7)
Détection de la mutation EGFR, n (%)			
Positive	29 (6,1)	14 (5,9)	43 (6,0)
Négative	315 (66,2)	165 (69,6)	480 (67,3)
Inconnue	132 (27,7)	58 (24,5)	190 (26,6)

NR : Non renseigné

* Selon la 8^{ème} classification AJCC en vigueur depuis janvier 2017, les stades TNM T3, T4 N3 précédemment classifiés en stades IIIB sont désormais classifiés en stades IIIC

** L'expression PDL1 a été évaluée sur des prélèvements archivés disponibles à la randomisation des patients mais réalisés au moment du diagnostic du CBNPC et avant le traitement par chimioradiothérapie concomitante. L'évaluation de l'expression tumorale de PDL1 a été faite par IHC avec l'anticorps SP263 Ventana

*** Inconnue : échantillon non collecté ou résultat des tests non évaluable

Tous les patients ont reçu au moins un traitement de chimiothérapie définitive avant la randomisation à l'exception d'un patient dans chaque groupe (cf. Tableau 2) et tous ont reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine (à l'exception de 17 patients qui ont reçu un sel de platine en monothérapie). L'ensemble des patients à l'exception de 4 patients (3 [0,6%] patients dans le groupe *durvalumab* et 1 [0,4%] patient du groupe placebo) ont reçu une radiothérapie conforme aux critères d'inclusion. La dose de radiation reçue par les patients à l'inclusion été comprise entre 54 et 66 Gy, avec une médiane de 61,5 Gy.

Tableau 2 : Traitements antérieurs par chimioradiothérapie concomitante reçus par les patients à l'inclusion

	Durvalumab n=476	Placebo n=237	Total n=713
Traitement antérieur par chimioradiothérapie concomitante, n (%)			
Radiothérapie	476 (100)	237 (100)	713 (100)
Chimiothérapie	476 (100)	237 (100)	713 (100)
Adjuvante (consolidation)	3 (0,6)	1 (0,4)	4 (0,6)
Néo-adjuvante ou d'induction	123 (25,8)	68 (28,7)	191 (26,8)
Définitive	475 (99,8)	236 (99,6)	711 (99,7)
Non applicable	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Meilleure réponse observée à l'issue du traitement antérieur par chimioradiothérapie concomitante, n (%)			
Réponse complète	9 (1,9)	7 (3,0)	16 (2,2)
Réponse partielle	232 (48,7)	111 (46,8)	343 (48,1)
Maladie stable	222 (46,6)	114 (48,1)	336 (47,1)

► Résultats des co-critères de jugement principaux

- Survie sans progression (SSP)

Il était prévu au protocole que l'analyse intermédiaire de la survie sans progression soit réalisée après la survenue de 367 événements (progression ou décès).

A la date d'analyse du 13/02/2017, un total de 371 événements pour la survie sans progression étaient survenus et ont fait l'objet d'une analyse centralisée. Le seuil alpha recalculé selon Lan de Mets pour l'analyse des 371 progressions était de 0,011.

Lors de cette analyse intermédiaire, avec un suivi médian de 14,5 mois, la médiane de survie sans progression a été de 16,8 mois IC_{95%} [13,0 ; 18,1] dans le groupe durvalumab versus 5,6 mois IC_{95%} [4,6 ; 7,8] dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolue de + 11,2 mois en faveur de durvalumab, HR=0,52 ; IC_{98,9%} [0,39 ; 0,70] ; p<0,0001 (< seuil prédéfini de 0,011), cf. Tableau 3. Mais cette valeur (11,2 mois) est vraisemblablement surestimée compte tenu de l'arrêt de l'essai lors d'une analyse intermédiaire.

La valeur de p étant inférieure au seuil alpha alloué pour cette analyse (0,011), cette analyse intermédiaire a donc été considérée comme l'analyse principale de la survie sans progression selon le plan d'analyse statistique.

Tableau 3 : Résultats sur la SSP lors de l'analyse intermédiaire au 13/02/2017 (co-critère de jugement principal)

Survie sans progression	Durvalumab N=476	Placebo N=237
Nombre (%) de patients présentant un événement de survie sans progression	214 (45,0)	157 (66,2)
dont :		
patients ayant progressé	189 (39,7)	140 (59,1)
patients décédés	25 (5,3)	17 (7,2)
Médiane, mois [IC_{95%}]	16,8 [13,0 ; 18,1]	5,6 [4,6 ; 7,8]
HR [IC_{98,9%}] (α=0,011)	0,52 [0,39 ; 0,70]	
p<α (significatif, α=0,011)	< 0,0001	

- Survie globale (SG)

Il était prévu au protocole que la première analyse intermédiaire de la SG soit réalisée après la survenue de 285 décès. A la date d'analyse du 22/03/2018, 299 décès étaient survenus. Le seuil alpha recalculé selon Lan de Mets pour cette analyse des 299 décès était de 0,00274.

Au moment de cette analyse intermédiaire, 49% (232/476) des patients du groupe durvalumab avaient reçu 12 mois de traitement et 34,7% dans le groupe placebo (82/237). Le traitement a été arrêté avant les 12 mois pour 51% (241/476) des patients du groupe durvalumab et pour 65,3% (154/237) du groupe placebo.

Lors de cette analyse intermédiaire, avec un suivi médian de 25,2 mois, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte (NA) IC_{95%} [34,7 ; NA] dans le groupe durvalumab versus 28,7 mois IC_{95%} [22,9 ; NA] dans le groupe placebo, HR=0,68 IC_{99,73%} [0,469 ; 0,997] ; p=0,00251 (< au seuil prédéfini de 0,00274) , cf. Tableau 4. La valeur de p (0,00251) étant inférieure au seuil alpha alloué pour cette analyse (0,00274), cette analyse intermédiaire a donc été considérée comme l'analyse principale de la survie globale selon le plan d'analyse statistique. Il convient de souligner que la limite supérieure de l'intervalle de confiance du HR (0,997) frôle la valeur 1. Considérant que les données ne sont pas complètement matures, en particulier dans le groupe durvalumab, l'EMA a recommandé au laboratoire de poursuivre la collecte des données de survie et de fournir des actualisations annuelles¹⁹. L'aveugle a été maintenu pour le suivi de la survie globale jusqu'au nombre d'événements initialement prévus pour la 2^{ème} analyse intermédiaire qui sera réalisée de façon descriptive (sans test inférentiel).

¹⁹ EPAR IMFINZI 26/07/2018, page 97/143

Tableau 4 : Résultats sur la SG lors de l'analyse intermédiaire au 22/03/2018 (co-critère de jugement principal)

Survie globale	Durvalumab N=476	Placebo N=237
Nombre (%) de patients décédés	183 (38,4)	116 (48,9)
Médiane, mois [IC _{95%}]	NA [34,7 ; NA]	28,7 [22,9 ; NA]
HR [IC _{99,73%}] p<α (significatif)	0,68 [0,469 ; 0,997] 0,00251 <0,00274	

Les résultats de la SSP et de la SG dans les sous-groupes prédéfinis ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale, y compris l'origine ethnique, l'âge, le genre, les antécédents tabagiques, le statut de mutation de l'EGFR et l'histologie.

► **Résultats des critères de jugement clés (avec contrôle de l'inflation du risque alpha)**

En cas de différence statistiquement significative sur les 2 critères de jugement principaux, le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse hiérarchique sur les critères suivants :

- **Survie globale à 24 mois (au 22 mars 2018)**

Le pourcentage de survie globale à 24 mois a été de 66,3% IC_{95%} [61,7 ; 70,4] dans le groupe durvalumab versus 55,6% IC_{95%} [48,9 ; 61,8] dans le groupe placebo (p=0,005).

- **Pourcentage de réponse objective**

A la date d'analyse du 22/03/2018, chez les patients ayant une maladie mesurable à l'inclusion (443 patients dans le groupe durvalumab et 213 dans le groupe placebo), le pourcentage de réponse objective a été de 30% dans le groupe durvalumab et de 17,8% dans le groupe placebo dont, respectivement 1,8% et 0,5% de patients présentant une réponse complète.

► **Résultats des critères de jugement secondaires (sans contrôle de l'inflation du risque alpha)**

• **Résultats au 13 février 2017 (date de l'analyse principale de la SSP, suivi médian de 14,5 mois)**

- **durée de la réponse**

La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte dans le groupe durvalumab et a été de 13,8 mois IC_{95%} [6,0 ; NA] dans le groupe placebo.

- **Survie sans progression à 12 et 18 mois**

La proportion de patients vivants et ne présentant pas de progression de la maladie a été plus élevée dans le groupe durvalumab comparativement au groupe placebo (cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Survie sans progression à 12 et 18 mois évaluée par le BICR (13 février 2017)

	Durvalumab N=476	Placebo N=237
Proportion [IC_{95%}] de patients vivants et ne présentant pas de progression de la maladie		
à 12 mois	55,9 [51,0 ; 60,4]	35,3 [29,0 ; 41,7]
à 18 mois	44,2 [37,7 ; 50,5]	27,0 [19,9 ; 34,5]

- **Délai avant survenue de métastases à distance ou du décès (cf. Tableau 6)**

Le délai médian avant survenue de métastases à distance ou du décès (quelle qu'en soit la cause) a été de 23,2 mois IC_{95%} [23,2 ; NA] dans le groupe durvalumab et de 14,6 mois IC_{95%} [10,6 ; 18,6] dans le groupe placebo, HR=0,52 IC_{95%} [0,39 ; 0,69] ; p<0,0001.

Tableau 6 : Délai avant survenue de métastases à distance ou du décès (13 février 2017)

	Durvalumab N=476	Placebo N=237
Nombre (%) de patients présentant un événement	131 (27,5)	98 (41,4)
Métastases à distance	67 (14,1)	56 (23,6)
Décès (en l'absence de métastases)	64 (13,4)	42 (17,7)
Nombre (%) de patients censurés	345 (72,5)	139 (58,6)
Délai médian [IC à 95%] avant survenue de métastases à distance ou du décès (mois)	23,2 [23,2 ; NA]	14,6 [10,6 ; 18,6]
HR [IC à 95%]	0,52 [0,39 ; 0,69]	
p	<0,0001	
Localisation des lésions métastatiques		
Nombre (%) de patients ne présentant pas de nouvelles lésions	379 (79,6)	161 (67,9)
Nombre (%) de patients présentant des nouvelles lésions	97 (20,4)	76 (32,1)
Poumon	56 (11,8)	41 (17,3)
Nodules lymphatiques	27 (5,7)	27 (11,4)
Cerveau	26 (5,5)	26 (11,0)
Foie	9 (1,9)	8 (3,4)
Os	8 (1,7)	6 (2,5)
Surrénales	3 (0,6)	5 (2,1)
Trachée - arbre bronchique	1 (0,2)	0
Autres*	9 (1,9)	5 (2,1)

* : voies biliaires, paroi thoracique, ovaires, pancréas, péricarde fluide péritonéal, rétropéritoine, peau, rate, utérus.

- Délai avant la prise d'un autre traitement

Le délai médian avant la prise d'un autre traitement a été de 19,1 mois IC_{95%} [16,6 ; NA] dans le groupe durvalumab et de 11,3 mois IC_{95%} [9,0 ; 15,8] dans le groupe placebo, HR=0,62 IC_{95%} [0,49 ; 0,78], p < 0,0001.

• Résultats au 22 mars 2018 (date de l'analyse principale de la SG, suivi médian de 25,2 mois)

- Traitements ultérieurs et survie sans progression SSP2

Après la première progression, 195 patients (41%) du groupe durvalumab et 128 (54%) du groupe placebo ont reçu un traitement anticancéreux ultérieur, en situation métastatique, dont la majorité était une chimiothérapie (carboplatine et pemetrexed) et/ou une radiothérapie. Une moins grande proportion de patients ont reçu une immunothérapie (principalement nivolumab ou pembrolizumab) en situation métastatique dans le groupe durvalumab (8%) que dans le groupe placebo (22,4%).

Le délai médian avant la prise d'un autre traitement a été de 21,0 mois IC_{95%} [16,6 ; 25,5] dans le groupe durvalumab et de 10,4 mois IC_{95%} [8,3 ; 12,5] dans le groupe placebo.

La médiane de SSP2 (définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de seconde progression documentée de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier) a été de 28,3 mois (IC_{95%} [25,1 ; 34,7]) dans le groupe durvalumab versus 17,1 mois (IC_{95%} [14,5 ; 20,7]) dans le groupe placebo, HR=0,58 ; IC_{95%} [0,46 ; 0,73] ; p<0,0001.

- Retraitement

Le protocole de l'étude permettait initialement aux patients dont la maladie était contrôlée à 12 mois d'être à nouveau traités, au moment de la progression de la maladie au cours de la phase de suivi, par le même traitement que celui initialement attribué. Ainsi, 18 patients ont été retraités

dans le groupe durvalumab et 8 patients dans le groupe placebo. Un amendement a été déposé afin de ne laisser la possibilité de retraitement que pour les patients randomisés dans le groupe durvalumab. La Commission s'étonne du rationnel d'un retraitement par le même traitement après échec de celui alors que son efficacité n'a pas été démontrée et qu'il existe des alternatives recommandées, à ce stade de la maladie.

8.1.2 Seuil d'expression du PD-L1 $\geq 1\%$: sous-population retenue par l'AMM

Pour rappel, une analyse exploratoire en fonction du biomarqueur PD-L1 au seuil de 25% d'expression par les cellules tumorales était prévue au protocole de l'étude PACIFIC à partir des échantillons tumoraux disponibles et collectés en amont de la chimioradiothérapie.

Sur la base d'analyses exploratoires non prévues au protocole des deux co-critères principaux (SG et SSP) selon l'expression de PD-L1 au seuil de 1% et sans stratification de la randomisation sur le niveau d'expression du PD-L1, l'AMM du durvalumab a été restreinte aux patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales en raison des incertitudes identifiées chez 148 patients (parmi les 713 randomisés) avec une expression tumorale du PD-L1 $< 1\%$ et tenant compte du mécanisme d'action du durvalumab. Ces analyses post-hoc, réalisées à la demande de l'EMA, sont présentées ci-après.

Parmi les 713 patients randomisés, 545 patients avaient un échantillon tumoral disponible et le niveau d'expression PD-L1 était évaluable pour 451 patients (63%) :

- 148 patients (21%) avaient une tumeur exprimant PD-L1 $< 1\%$: 90 dans le groupe durvalumab et 58 dans le groupe placebo ;
- 303 patients (42%) avaient une tumeur exprimant PD-L1 $\geq 1\%$: 212 dans le groupe durvalumab et 91 dans le groupe placebo ;
- 262 (37%) avaient une expression PD-L1 inconnue²⁰ (174 dans le groupe durvalumab et 88 dans le groupe placebo) : 168 patients n'avaient pas d'échantillon tumoral disponible et 94 patients avaient un échantillon tumoral non évaluable.

► **Les analyses post-hoc dans le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$** ont suggéré les résultats suivants :

- 1) la médiane de survie sans progression a été de 17,8 mois IC_{95%} [16,9 ; NA] dans le groupe durvalumab et de 5,6 mois IC_{95%} [3,5 ; 11] dans le groupe placebo, HR=0,46 ; IC_{95%} [0,33 ; 0,64], cf. Tableau 7 et Figure 1.

Tableau 7 : analyses post-hoc selon le seuil PD-L1 sur la survie sans progression

Sous-groupes	Groupes	N	Nombre (%) de patients présentant des événements	Médiane de SSP IC _{95%} (Mois) [a]	HR IC _{95%} [b]
PD-L1 TC $< 1\%$	Durvalumab	90	49 (54,4)	10,7 [7,3 ; NA]	0,73 [0,48 ; 1,11]
	Placebo	58	40 (69,0)	5,6 [3,7 ; 10,6]	
PD-L1 TC $\geq 1\%$	Durvalumab	212	84 (36,6)	17,8 [16,9 ; NA]	0,46 [0,33 ; 0,64]
	Placebo	91	59 (64,8)	5,6 [3,6 ; 11,0]	
PD-L1 inconnu [c]	Durvalumab	174	81 (46,6)	14,0 [9,2 ; NA]	0,59 [0,42 ; 0,83]
	Placebo	88	58 (65,9)	6,4 [3,8 ; 9,0]	

SSP : survie sans progression ; IC : Intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; NA : non atteint

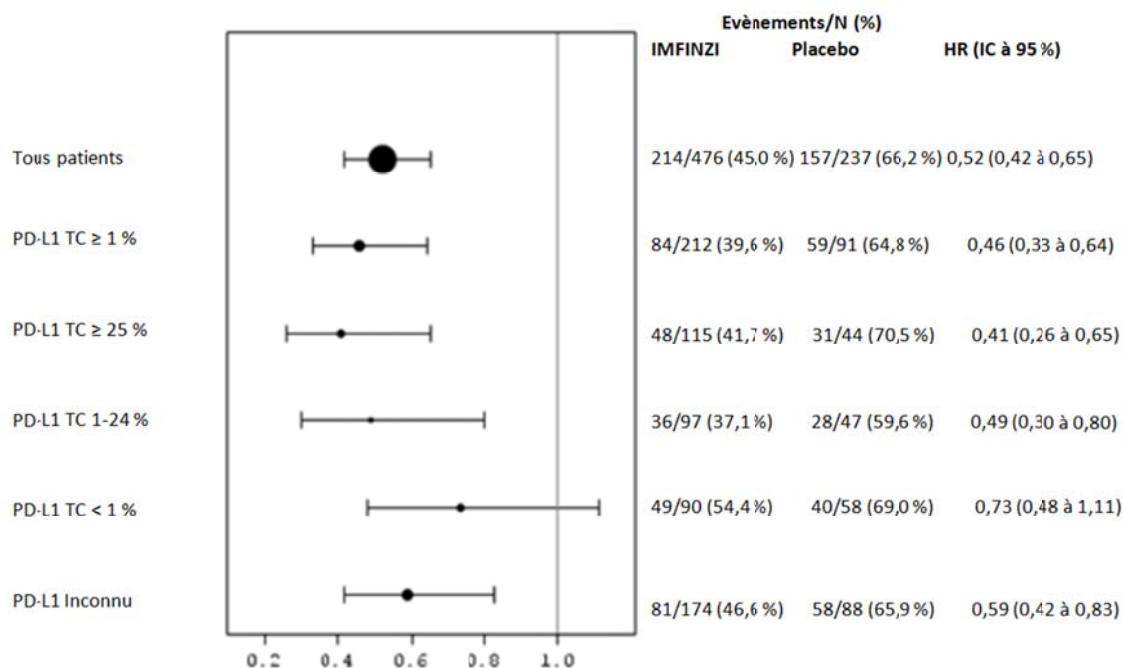
[a] Calculé en utilisant la méthode de Kaplan Meier.

[b] le hazard ratio et l'IC_{95%} sont estimés un modèle de Cox à risques instantanés proportionnels non stratifié, prenant en compte le traitement comme seule covariable et le contrôle des événements simultanés (test d'Efron)

[c] Inconnu correspond soit à un échantillon de tissu tumoral insuffisant, soit impossible à analyser ou analyse dont les résultats ne sont pas interprétables

²⁰ Inconnu correspond soit à un échantillon de tissu tumoral insuffisant, soit impossible à analyser ou analyse dont les résultats ne sont pas interprétables

Figure 1 : analyses post-hoc de la survie sans progression selon le statut PD-L1 (Forest Plot)



2) la médiane de survie globale dans le groupe durvalumab n'était pas atteinte et de 29,1 mois IC_{95%} [17,7 ; NA] dans le groupe placebo, HR=0,53 ; IC_{95%} [0,36 ; 0,77], cf. Tableau 8 et Figure 2.

Tableau 8 : analyses post-hoc selon le seuil PD-L1 sur la survie globale

Sous-groupes	Groupes	N	Nombre (%) de patients présentant des événements	Médiane d'OS IC _{95%} (Mois) [a]	HR IC _{95%} [b]
PD-L1 TC < 1 %	Durvalumab	90	41 (45,6)	NA [20,8 ; NA]	1,36 [0,79 ; 2,34]
	Placebo	58	19 (32,8)	NA [27,3 ; NA]	
PD-L1 TC ≥ 1 %	Durvalumab	212	70 (33,0)	NA [NA ; NA]	0,53 [0,36 ; 0,77]
	Placebo	91	45 (49,5)	29,1 [17,7 ; NA]	
PD-L1 inconnu [c]	Durvalumab	174	72 (41,4)	33,2 [29,3 ; NA]	0,62 [0,43 ; 0,89]
	Placebo	88	52 (59,1)	23,5 [16,2 ; 29,3]	

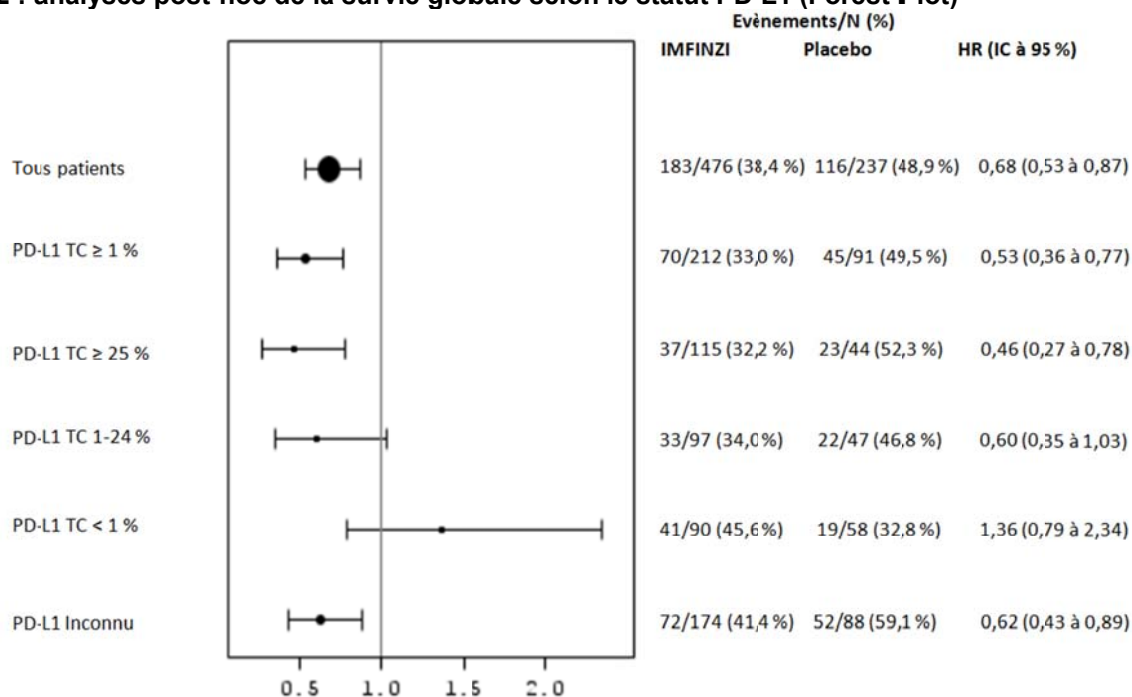
OS : survie globale ; IC : Intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; NA : non atteint.

[a] Calculé en utilisant la méthode de Kaplan Meier.

[b] Le hazard ratio et l'IC_{95%} sont estimés par un modèle de Cox à risques instantanés proportionnels non stratifié, prenant en compte le traitement comme seule covariable et le contrôle des événements simultanés (test d'Efron)

[c] Inconnu correspond soit à un échantillon de tissu tumoral insuffisant, soit impossible à analyser ou analyse dont les résultats ne sont pas interprétables

Figure 2 : analyses post-hoc de la survie globale selon le statut PD-L1 (Forest Plot)



Au plan méthodologique, les résultats obtenus lors des analyses post-hoc dans le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$ confortent ceux des analyses principales dans la population ITT (avec l'inclusion des patients indépendamment du seuil PD-L1). Il convient de considérer les résultats obtenus dans la population ITT pour estimer au mieux la quantité d'effet dans le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$ (et non les résultats post-hoc obtenus dans ce sous-groupe).

► **Les analyses post-hoc dans le sous-groupe PD-L1 < 1%** (représentant 21% des patients de l'étude) ont suggéré une moindre quantité d'effet en termes de survie sans progression et l'absence de bénéfice en survie globale (cf. Tableaux 7 et 8 et Figures 1 et 2).

L'interprétation visuelle des Forest Plot suggère l'existence d'une interaction entre le seuil PD-L1 (< 1% et $\geq 1\%$) et l'effet du traitement. Toutefois, il n'est pas possible de conclure formellement à l'absence de bénéfice de durvalumab sur la base d'analyses intermédiaires et post-hoc en sous-groupes, dans le cadre d'une étude concluante sur les co-critères de jugement principaux, et compte tenu des limites méthodologiques inhérentes aux analyses non prévues dans le plan d'analyse statistique. Les résultats non significatifs observés lors des analyses réalisées à titre exploratoire, n'apportent donc pas la démonstration, avec un niveau de preuve satisfaisant, de l'absence de bénéfice du durvalumab en cas d'expression du PD-L1 < 1%.

En conclusion, des incertitudes existent sur la relation entre l'effet du traitement en fonction des seuils d'expression de PD-L1.

► **Les analyses post-hoc dans le sous-groupe PD-L1 inconnu** (représentant 37% des patients de l'étude correspondant à 13% des patients ayant un échantillon tumoral disponible mais non évaluable et 24% des patients n'ayant pas d'échantillon tumoral disponible) ont suggéré une quantité d'effet du même ordre que celle démontrée dans la population totale de l'étude (en ITT). La restriction de l'indication du durvalumab par l'AMM aux patients ayant une tumeur exprimant le PD-L1 $\geq 1\%$ conduit à exclusion du traitement, en pratique clinique, les patients ayant une expression tumorale du PD-L1 inconnue alors que le bénéfice observé dans la population totale semble applicable à ce sous-groupe.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires sans contrôle de l'inflation du risque alpha de l'étude PACIFIC (Cf. protocole dans le chapitre 8.1.1).

L'analyse a été réalisée indépendamment du seuil d'expression tumorale PD-L1 à l'aide de 2 questionnaires de l'EORTC²¹ :

- le questionnaire générique du cancer : QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire Cancer 30-item*) qui mesure les symptômes du cancer en général et leur répercussion sur la qualité de vie à partir de 30 items ;
- son module spécifique au cancer du poumon : QLQ-LC13 (*Quality of Lyfe Questionnaire Lung Cancer 13-item*) qui mesure les symptômes du cancer du poumon et les effets induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie standard à partir de 13 items.

Pour chacun des questionnaires, un score global a été estimé (de 0 à 100), de même que des scores par dimension étudiée. Cinq symptômes principaux ont été identifiés : celui de la dyspnée, de la toux, et de la douleur à la poitrine (du questionnaire QLQ-LC13), de la fatigue et de la perte d'appétit (du questionnaire QLQ-C30).

Les modifications de scores par rapport à leur valeur d'inclusion ont été calculées et résumées en 3 catégories : amélioré / inchangé / détérioré et définies par une diminution ou augmentation du score/symptôme/échelle fonctionnelle de 10 points et plus pour la QLQ-C30 et la QLQ-LC13.

Ces questionnaires étaient complétés à l'inclusion, toutes les 4 semaines pendant les 8 premières semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement pour progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie après progression de la maladie.

La qualité de vie était ensuite mesurée par le délai avant détérioration :

- de l'état de santé global du patient (selon le questionnaire QLQ-C30),
- de chacun des symptômes dyspnée, toux, hémoptysie et douleur à la poitrine (selon le questionnaire QLQ-LC13).

Dans la population en ITT et à l'inclusion, le pourcentage de questionnaires reçus pour QLQ-C30 a été de 99,6% (474/476) dans le groupe durvalumab et de 97,9% (232/237) dans le groupe placebo. Le pourcentage de questionnaires reçus a été au global de 83,0% (3083/3716) dans le groupe durvalumab et de 85,1% (1376/1616) dans le groupe placebo et il a diminué au cours du temps, avec par exemple à S48 (durvalumab et placebo) : 84,0% (231/275) et 87,0% (82/94) ; à S60 : 62,8% (130/207) et 66,7% (42/63) et à S72 : 52,7% (69/131) et 53,5% (23/43). Les pourcentages sont du même ordre pour le questionnaire QLQ-LC13.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats (indépendamment du seuil d'expression tumorale PD-L1) ne seront pas décrits compte tenu :

- qu'aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses de critères de jugement n'a été prévue au protocole pour les critères liés à l'évaluation de la qualité de vie (répartition du risque alpha pour les 2 critères de jugement principaux : SSP et SG et critères hiérarchisés : SG 24 mois et pourcentage de réponse objective), toutefois une procédure pour des tests multiples a été appliquée (Bonferroni) les analyses de qualité de vie relatives au temps jusque détérioration des symptômes,
- de l'absence de justification du choix, spécifiquement dans la population d'intérêt (CBNPC localement avancé, non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie), des différences minimales importantes cliniquement pertinentes (10 points) prises en compte pour les analyses,
- des données manquantes (calculées par rapport au nombre de questionnaires attendus) qui augmentent au cours de l'étude,
- de l'absence de donnée disponible dans la sous-population de l'AMM (sous-groupe avec PD-L1 $\geq 1\%$).

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

²¹ EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues de l'étude PACIFIC

8.3.1.1 Indépendamment du seuil d'expression du PD-L1 : population totale de l'étude (ITT)

► Données issues de l'analyse réalisée au 13/02/2017

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) tous grades confondus a été de 96,8% dans le groupe durvalumab et de 94,9% dans le groupe placebo.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été plus fréquents dans le groupe durvalumab (15,4%) que dans le groupe placebo (9,8%). Il s'agissait principalement de pneumopathie (4,8% versus 2,6%), pneumopathie radio-induite (1,3% versus 1,3%) et pneumonie (1,1% versus 1,3%).

La fréquence des EI de grades 3 ou 4 a été de 32,0% dans le groupe durvalumab et de 27,8% dans le groupe placebo ; les plus fréquents ont été (durvalumab vs. placebo) : pneumonie (4,4% versus 4,3%), anémie (2,9% versus 3,4%), hypertension (2,1% versus 0,9%), pneumopathie (1,7% versus 2,1%), et dyspnée (1,5% versus 2,6%), pneumopathie radique (1,5% versus 0,4%), augmentation des ASAT (1,3% versus 0%), infection pulmonaire (1,3% versus 0,9%), hyperglycémie (1,1% versus 0,4%) et hypokaliémie (1,1% versus 2,1%).

La fréquence des EI graves a été de 28,6% dans le groupe durvalumab et de 22,6% dans le groupe placebo ; les plus fréquents ont été : pneumonie (5,7% versus 5,1%), pneumopathie (3,4% versus 3,0%) et pneumopathie radio-induite (3,6% versus 1,3%).

Vingt et un patients (N=21 ; 4,4%) dans le groupe durvalumab et 14 patients (6,0%) dans le groupe placebo ont présenté un EI de grade 5 (décès en raison d'un événement indésirable).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été (durvalumab vs. placebo) : toux (35,4% vs. 25,2%), fatigue (23,8% vs. 20,5%), dyspnée (22,3% vs 23,9%) et pneumopathie radique (20,2% vs 15,4%).

Événements indésirables immuno-médiés et d'intérêt particulier

Les événements indésirables immuno-médiés ont été rapportés chez 115 patients (24,2%) dans le groupe durvalumab et 19 patients (8,1%) dans le groupe placebo dont la majorité était de grade 1-2. Des EI immuno-médiés de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 16 (3,4%) patients du groupe durvalumab et 6 (2,6%) patients du groupe placebo. Ceux de grade 5 ont été rapportés chez 4 (0,8%) patients du groupe durvalumab et 3 (1,3%) patients du groupe placebo.

Les EI immuno-médiés les plus fréquents (incidence > 1% dans le groupe durvalumab) ont été (durvalumab vs. le placebo) :

- pneumopathie : 10,7% (N=57) versus 6,8% (N=16). Au total ces EI ont conduit à un arrêt du traitement pour 21 des 57 patients du groupe durvalumab et 7 des 16 patients du groupe placebo.
L'EI pneumopathie était le seul de grade 3 ou 4 rapporté avec une incidence >1% dans l'un des deux groupes. Il a été rapporté à une incidence de 1,3% dans les deux groupes durvalumab (N=6) et placebo (N=3).
- événements indésirables endocrinologiques : hypothyroïdie : 9,3% (N=44) versus 1,3% (N=3) et hyperthyroïdie : 2,7% (N=13) versus 0%. Aucun de ces EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.
- réactions dermatologiques : dermatite ou éruption cutanée (1,9% versus 0,4%). Deux patients du groupe durvalumab ont arrêté leur traitement suite à cet EI (EI d'éruption cutanée pour l'un et dermatite pour le second).

Les événements indésirables d'intérêt particulier (66,1% dans le groupe durvalumab vs. 48,7% dans le groupe placebo) sont représentés principalement par les pneumopathies et pneumopathies radiques (33,9% des patients du groupe durvalumab et 24,8% du groupe placebo).

Les EI de grade 3 ou 4 était de 3,6% (n=17) dans le groupe durvalumab et 3,0% (n=7) du groupe placebo respectivement. Les arrêts de traitements associés étaient de 6,3% (n=30) dans le groupe durvalumab et 4,3% (n=10) dans le groupe placebo. Les EI pneumopathie/pneumopathie radique ayant entraîné un décès ont été de 1,1 % (n=5) dans le groupe durvalumab et 2,1% (n=5) dans le groupe placebo.

► Données actualisées au 22/03/2018

Les données de tolérance obtenues lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale ont été comparables à celles obtenues au 13 février 2017 (cf. Tableau 9).

Tableau 9 : EI les plus fréquents (22 mars 2018)

	Durvalumab N=475	Placebo N=234
Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un :		
EI	460 (96,8)	205 (96,2)
EI de grade 3 ou 4	155 (32,6)	72 (33,8)
EI grave	138 (29,1)	64 (30,0)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	73 (15,4)	36 (16,9)
EI ayant conduit au décès	21 (4,4)	15 (6,4)
EI d'intérêt particulier	317 (66,7)	115 (49,1)

8.3.1.2 Seuil d'expression du PD-L1 $\geq 1\%$: sous-population retenue par l'AMM

Selon le RCP, « le profil de tolérance général de durvalumab dans le sous-groupe PD-L1 TC $\geq 1\%$ était en ligne avec la population ITT, il en était de même dans le sous-groupe PD-L1 TC $< 1\%$. »

Tableau 10 : événements indésirables en fonction du statut PD-L1 (22 mars 2018)

	Durvalumab PD-L1 $< 1\%$ N=91	Durvalumab PD-L1 $\geq 1\%$ N=213	Durvalumab PD-L1 inconnu N=171
Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un :			
EI	88 (96,7)	205 (96,2)	167 (97,7)
EI de grade 3 ou 4	28 (30,8)	72 (33,8)	55 (32,2)
EI grave	20 (22,0)	64 (30,0)	54 (31,6)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	10 (11,0)	36 (16,9)	27 (15,8)
EI ayant conduit au décès	3 (3,3)	8 (3,8)	10 (5,8)
Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un EI relié au traitement :			
Total	88 (96,7)	205 (96,2)	167 (97,7)
Toux	22 (24,2)	71 (33,3)	74 (43,3)
Diminution de l'appétit	17 (18,7)	28 (13,1)	23 (13,5)
Dyspnée	17 (18,7)	46 (21,6)	43 (25,1)
Fatigue	17 (18,7)	60 (28,2)	37 (21,6)
Pneumopathie radio-induite	15 (16,5)	47 (22,1)	34 (19,9)
Diarrhée	14 (15,4)	43 (20,2)	31 (18,1)
Eruption cutanée	14 (15,4)	27 (12,7)	17 (9,9)
Nausées	13 (14,3)	24 (11,3)	31 (18,1)

8.3.2 Données issues du PGR

Ce PGR (en date du 24/07/2018) ne comprend aucune mesure additionnelle de pharmacovigilance, ni de document de minimisation.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathie immuno-médiée, - Hépatite immuno-médiée, - Colite ou diarrhée immuno-médiée, - Hypothyroïdie immuno-médiée, - Hyperthyroïdie immuno-médiée, - Insuffisance surrénale immuno-médiée,
--------------------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Hypophysite ou hypopituitarisme immuno-médié, - Diabète de type 1 immuno-médié, - Néphrite immuno-médiée, - Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée, - Myocardite immuno-médiée, - Réaction liée à la perfusion
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite immuno-médiée, - Autres réactions rares immuno-médiées potentielles telles que Syndrome de Guillain Barré, myasthénie grave
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère - Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère - Utilisation chez les patients ayant des antécédents de réactions sévères (grade ≥ 3) aux inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité incluant les anti-CTLA 4, ou des événements indésirables immuno-médiés non résolus de grade > 1 - Utilisation chez les patients ayant une maladie auto-immune - Utilisation chez les patients ayant une infection pré-existante incluant la tuberculose, l'hépatite B, l'hépatite C ou le VIH - Administration de vaccins vivants atténués dans les 30 jours précédant l'étude ou dans les 30 jours après l'administration d'IMFINZI - Utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite

08.4 Données d'utilisation issues des ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation)

DURVALUMAB 50 mg/ml a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation :

- nominative depuis le 9 novembre 2017 et
- de cohorte depuis le 26 mars 2018 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimioradiothérapie concomitante à base de platine ».

Il convient de souligner que l'indication de l'ATU n'est pas superposable à celle de l'AMM faisant l'objet de la présente évaluation. En effet, l'ATU de cohorte était plus restrictive concernant :

- le statut ECOG (limité à 0 ou 1) ;
- la chimioradiothérapie concomitante.

En revanche, l'indication de l'AMM est limitée aux tumeurs exprimant le PD-L1 $\geq 1\%$ contrairement à celle de l'ATU de cohorte (indépendante du seuil PD-L1).

L'analyse en sous-groupe chez les patients ayant une tumeur exprimant le PD-L1 $\geq 1\%$ n'était pas prévue.

En date du 26 septembre 2018, parmi les 540 patients inclus dans l'ATU répartis dans 171 centres, 500 ont été inclus dans l'ATU de cohorte dont 475 considérés comme traités. La durée médiane de traitement était alors de 3,2 mois.

Les patients de la cohorte avaient un recul maximum de 2,6 mois ; pour les patients initialement traités dans l'ATU nominative, le recul était plus important et la durée moyenne sous traitement de 6,8 mois.

Un premier rapport couvre la période du 26 mars 2018 au 25 juin 2018 et comprend également les données disponibles de l'ATU nominative collectées par AstraZeneca depuis novembre 2017 jusqu'au 25 juin 2018²². Un second rapport de synthèse comprenant les données cumulées de l'ATU couvrira la période du 26/06/2018 au 27/01/2019 (soumission au plus tard le 28 mars 2019). Les données ci-après sont issues du premier rapport de synthèse.

²² ATU de cohorte, résumé du rapport de synthèse trimestriel N°1, Période du 26 mars 2018 au 25 juin 2018, https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/76e1aec1af3f74e61aa3236eddb8b23b.pdf

Données cliniques et démographiques recueillies

Depuis le début de l'ATU nominative le 09 novembre 2017 et au cours de la période du 26 mars 2018 au 25 juin 2018, 270 patients ont été traités par durvalumab (231 patients dans l'ATU de cohorte et 39 patients dans l'ATU nominative).

Parmi les 240 demandes acceptées dans l'ATU de cohorte parmi 294 demandes, 62% (n=148) concernent des nouveaux patients et 38% (n=92) des patients initialement traités dans le cadre des ATU nominatives.

Sur les 231 patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte (parmi les 240) et en se basant sur les 7 fiches d'arrêt de traitement reçues par le laboratoire et les données des cas de pharmacovigilance, 22 patients ont arrêté définitivement le traitement. Les raisons d'arrêt définitif étaient les suivantes :

- progression de la maladie : 7 patients,
- survenue d'un effet/événement indésirable : 15 patients.

Le traitement a été interrompu temporairement chez 6 patients.

Caractéristiques des patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte

Les 231 patients étaient majoritairement des hommes (72,7%). Ils étaient âgés de 62 ans en moyenne. Le type histologique de cancer bronchique non à petites cellules est le suivant :

- adénocarcinome : 106 patients (45,9 %),
- carcinome épidermoïde : 100 patients (43,3 %),
- autres types de cancer : 16 patients (6,9 %),
- carcinome à grandes cellules : 9 patients (3,9 %).

Le stade de la tumeur lors de la demande d'inclusion dans l'ATU de cohorte était :

- stade IIIA chez 84 patients (37,3%),
- stade IIIB chez 132 patients (58,7%),
- stade IIIC chez 9 patients (4,0%),
- données manquantes chez 6 patients (2,6%).

Parmi les 231 patients, 8,8% étaient en rechute d'un cancer localisé. L'existence d'au moins une maladie concomitante était rapportée pour 16,7% des patients, dont une bronchopneumopathie chronique (3,5%), une hypertension (3,5%), ou un diabète (2,2%). A l'issue de la chimioradiothérapie concomitante, la réponse observée (selon les critères RECIST) était une réponse partielle (81,6%), une réponse complète (5,7%) et une stabilité de la maladie (12,7%),

Le délai médian entre le diagnostic de CBNPC et l'accès au durvalumab a été de 5,4 mois. La dose prescrite moyenne était de 720 mg (min : 370 ; max : 1230).

Données de pharmacovigilance sur la période

A la date du 25 juin 2018, 23 patients ont présenté un total de 43 effets indésirables, dont 20 graves, dans le cadre de l'ATU (nominative ou de cohorte). Les effets indésirables, classés par critère de gravité, étaient :

- cas graves : N=10 patients, 20 effets indésirables

Deux patients sont décédés par progression de la maladie.

Les autres effets graves ont été :

- effets graves et attendus (N=7) : colite, éruption, prurit, hyperthyroïdisme, pneumonie, pneumopathie interstitielle diffuse et toux ;
- effets graves et inattendus (N=13) : douleur thoracique, épanchement pleural, infiltration pulmonaire, thrombose liée au dispositif, hypotension artérielle, polypose nasale, polyneuropathie, bronchite, dyspnée, détresse respiratoire, pneumopathie immuno-allergique, lupus érythémateux et fibrillation auriculaire.
- cas non graves : N=17 patients, 23 effets indésirables
 - effets non graves et attendus (N=12) : thyroïdite autoimmune, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, douleur abdominale, diarrhées, lésion hépatocellulaire, alanine aminotransférase augmentée, TSH sanguine diminuée (2), TSH sanguine augmentée (2), rash prurigineux ;
 - effets non graves et inattendus (N=11) : éosinophilie, anomalie des leucocytes, nausée, aspartate aminotransférase anormale, TSH sanguine anormale (2), protéine C-réactive

augmentée, numération des neutrophiles anormale, thyroxine libre anormale, thyroxine libre augmentée, dyspnée d'effort.

Il a été noté la présence d'effets indésirables d'intérêt inattendus et non listés dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique :

- un cas de lupus érythémateux survenu 1 à 2 semaines après l'initiation de durvalumab et confirmée par une biopsie (amélioration clinique sous corticoïdes et arrêt de durvalumab).
- un cas de polyradiculonévrite (polyneuropathie) survenu 2 mois après l'initiation de durvalumab ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement.

08.5 Programme d'études

IMFINZI fait l'objet d'un programme de développement dans le traitement du cancer du poumon mais aussi dans d'autres types de cancer, et notamment dans le cancer de la vessie, les cancers de tête et cou et le carcinome hépatocellulaire.

Le programme de développement dans le cancer du poumon est détaillé ci-après :

Nom de l'étude	Type d'étude	Objectif	Calendrier	
			FSI	Final DBL
Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) au stade précoce ou localement avancé				
Etude PACIFIC R (NCT03643484)	Etude en vie réelle	Evaluation en vie réelle de l'efficacité de Durvalumab après chimioradiothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC de stade III non opérable et traités dans le programme EAP	Décembre 2018	Q3 2023
Etude PACIFIC-2 (NCT03519971)	phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique	Evaluation du durvalumab <u>en association à la chimioradiothérapie</u> chez des patients atteints d'un CBNPC au stade localement avancé, non opérable	Mars 2017	Octobre 2022
Etude PACIFIC-6 (D4194C00006)	phase II, non comparative	Evaluation du durvalumab dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé <u>après chimioradiothérapie séquentielle</u>	Q1 2019	Q1 2023
Etude PACIFIC-4 (D9103C00001)	phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique	Evaluation du durvalumab après radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade précoce (stades I/II sans envahissement ganglionnaire)	Janvier 2019	Q1 2024
Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) au stade métastatique				
Etude PEARL (NCT03003962)	phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert	Evaluation du durvalumab comme traitement de première ligne versus la chimiothérapie standard chez des patients atteints d'un CBNPC, naïfs de traitement dont la tumeur exprime PDL1	Janvier 2017	Janvier 2021
Etude MYSTIC ²³ (NCT02453282)		Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de durvalumab en monothérapie ou en association au tremelimumab versus la	Juillet 2015	30 octobre 2018

²³ Etude non concluante sur la survie sans progression et la survie globale
<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-reports-initial-results-from-the-ongoing-mystic-trial-in-stage-iv-lung-cancer-27072017.html>

		chimiothérapie standard en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique		
Etude NEPTUNE (NCT02542293)		Evaluation du durvalumab en association au tremelimumab comme traitement de première ligne versus la chimiothérapie standard chez des patients atteints d'un CBNPC	Novembre 2015	Avril 2019
Etude POSEIDON (NCT03164616)		Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de durvalumab en association ou pas au tremelimumab et à la chimiothérapie versus la chimiothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC, naïfs de traitement	Juin 2017	Juin 2021
Etude ARCTIC (NCT02352948)	phase III, internationale,	Evaluation du durvalumab en monothérapie ou en association au tremelimumab versus la chimiothérapie standard chez des patients atteints d'un CBNPC, prétraités, sélectionnés en fonction du statut d'expression tumorale de PDL1	Janvier 2015	Mars 2018
Etude ATLANTIC (NCT02087423)	phase II, internationale, multicentrique	Evaluation du durvalumab en monothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC prétraités	Février 2014	Décembre 2017
Etude HUDSON (NCT03334617)	phase II, internationale, multicentrique, type umbrella,	Evaluation du durvalumab en association à d'autres molécules chez des patients atteints d'un CBNPC, en progression ou réfractaires à une immunothérapie	Décembre 2017	Août 2021
Cancer du poumon à petites cellules (CBPC) au stade métastatique				
Etude CASPIAN (NCT03043872)	phase III, randomisée, en ouvert, internationale, multicentrique	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de durvalumab en association ou pas au tremelimumab et à la chimiothérapie versus la chimiothérapie standard en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBPC naïfs de traitement	Mars 2017	Février 2020
Etude BALTIC (NCT02937818)	phase II, multicentrique	Evaluation de l'efficacité des nouvelles associations avec durvalumab chez des patients atteints d'un CBPC réfractaires aux traitements précédents	Novembre 2016	Février 2021

08.6 Résumé & discussion

L'évaluation du durvalumab (IMFINZI) dans son indication AMM « 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 » repose sur les résultats de l'étude PACIFIC. Cette étude de phase III randomisée en double-aveugle avait pour objectif de comparer le durvalumab 10 mg/kg I.V. au placebo, jusqu'à 12 mois de traitement, chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé et non opérable (stade III non opérable) qui n'ont pas progressé après un traitement par chimioradiothérapie concomitante. Les patients précédemment traités par chimioradiothérapie séquentielle et ceux ayant une pneumopathie radique de grade \geq 2 survenu au cours de la chimioradiothérapie ne pouvaient pas être inclus (critères de non-inclusion).

La randomisation a été stratifiée en fonction du genre, de l'âge (< versus ≥ 65 ans) et du statut tabagique (fumeur versus non-fumeur) mais pas sur le seuil PD-L1, ainsi, les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1. Un total de 713 patients a été randomisé (selon un ratio 2:1) :

- 476 patients dans le groupe durvalumab,
- 237 patients dans le groupe placebo.

Les patients étaient âgés en médiane de 64 ans et étaient majoritairement de sexe masculin (70,1%). Ils étaient en bon état général (ECOG 0 : 48,8% ; ECOG 1 : 50,8%). La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (91%). La majorité des patients avait un CBNPC localement avancé de grade IIIA (53,0%) ou IIIB¹⁸ (44,7%) et d'histologie épidermoïde (45,7%) ou non épidermoïde (54,3%). Le protocole de l'étude ne prévoyait pas la non-inclusion des patients ayant une tumeur EGFR mutée (tumeur EGFR mutée pour 6,0% des patients et statut inconnu pour 67,3%).

► Efficacité

Dans la population totale de l'étude, en ITT et avec inclusion des patients indépendamment du seuil d'expression du PD-L1 (N=713) : à la date d'analyse intermédiaire du 13/02/2017 (pour la survie sans progression) et du 22/03/2018 (pour la survie globale), les résultats sur les co-critères de jugement principaux (évalués par un comité indépendant) ont été les suivants :

- la médiane de survie sans progression a été de 16,8 mois dans le groupe durvalumab versus 5,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolue de 11,2 mois en faveur de durvalumab, avec un suivi médian de 14,5 mois, HR=0,52 ; IC_{98,9%} [0,39 ; 0,70], p<0,0001 ;
- la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe durvalumab versus 28,7 mois dans le groupe placebo, avec un suivi médian de 25,2 mois, HR=0,68 IC_{99,73%} [0,469 ; 0,997] ; p=0,00251.

Ces deux analyses intermédiaires ont été considérées comme les analyses principales de la survie sans progression et de la survie globale. Toutefois, compte tenu du caractère intermédiaire de l'analyse notamment sur la survie globale et de la limite supérieure de l'intervalle de confiance du HR frôlant la valeur 1 (0,997), l'amplitude du gain sur la survie globale reste à préciser.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur l'évaluation de la qualité de vie compte tenu de son caractère exploratoire.

Dans la sous-population retenue par l'AMM, dont le seuil d'expression du PD-L1 ≥ 1% : (N=303/713), les résultats exploratoires ont été les suivants lors des analyses post-hoc :

- la médiane de survie sans progression (évaluée par un comité indépendant) a été de 17,8 mois dans le groupe durvalumab (N=212) et de 5,6 mois dans le groupe placebo (N=91), HR=0,46 ; IC_{95%} [0,33 ; 0,64] ;
- la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe durvalumab et de 29,1 mois dans le groupe placebo, HR=0,53 ; IC_{95%} [0,36 ; 0,77].

Les résultats obtenus lors des analyses post-hoc dans le sous-groupe PD-L1 ≥ 1% confortent ceux des analyses principales dans la population ITT (inclusion des patients indépendamment du seuil PD-L1). Il convient de considérer les résultats obtenus dans la population ITT pour estimer au mieux la quantité d'effet dans le sous-groupe PD-L1 ≥ 1% (et non les résultats post-hoc obtenus spécifiquement dans ce sous-groupe).

► Tolérance

Dans la population totale de l'étude (indépendamment du seuil d'expression PD-L1), les événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été plus fréquents dans le groupe durvalumab (15,4%) que dans le groupe placebo (9,8%). Il s'agissait principalement de pneumopathie (4,8% versus 2,6%), pneumopathie radio-induite (1,3% versus 1,3%) et pneumonie (1,1% versus 1,3%).

La fréquence des EI de grade 3 ou 4 a été de 32,0% dans le groupe durvalumab et de 27,8% dans le groupe placebo. Vingt et un patients (4,4%) dans le groupe durvalumab et 14 patients (6,0%) dans le groupe placebo ont présenté un EI de grade 5 (décès en raison d'un événement indésirable). Les risques importants identifiés dans la PGR concernent principalement les

événements immuno-médiés : pneumopathie, hépatite, colite ou diarrhée, d'ordre endocrinologique, dermatologique et cardiaque (myocardite).

Selon le RCP, le profil de tolérance du durvalumab dans le sous-groupe PD-L1 TC ≥ 1 % était similaire à celui observé dans la population en ITT.

Discussion

Cette étude de phase III en double-aveugle a été concluante sur les co-critères de jugement principaux (survie sans progression et survie globale) dans la population en ITT (indépendamment du seuil PD-L1) lors des analyses intermédiaires prévues au protocole.

Tenant compte du mécanisme d'action du durvalumab et des incertitudes identifiées dans le sous-groupe dont la tumeur exprime PD-L1 $< 1\%$ (moindre quantité d'effet pour la survie sans progression et sans bénéfice en survie globale suggérés dans des analyses post-hoc), l'AMM a été octroyée avec une restriction d'utilisation selon l'expression PD-L1 ($\geq 1\%$ des cellules tumorales). Le choix d'analyser des données dans un sous-groupe défini a posteriori nécessite de relever les points de discussion suivants :

- En l'absence de protocole prédéfini en fonction des seuils d'expression tumorale de PD-L1, les exigences méthodologiques requises pour évaluer la pertinence de la stratification des populations par le recours au PD-L1 n'étaient pas remplies. De ce fait, aucune conclusion fiable sur la quantité d'effet en termes de survie sans progression (SSP) ou de survie globale (SG) ne peut être tirée à partir des données issues de l'analyse faite dans le sous-groupe PD-L1 $< 1\%$ de l'étude PACIFIC. Des incertitudes existent donc sur la relation entre l'effet du traitement par durvalumab et l'expression tumorale de PD-L1.
- Les résultats non significatifs dans des analyses en sous-groupes post-hoc 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 du PD-L1 $< 1\%$ (représentant 21% des patients de l'étude).
- La restriction d'AMM ne permet pas de définir l'attitude thérapeutique à prendre chez les patients ayant une expression tumorale du PD-L1 inconnue alors que le bénéfice observé dans la population totale semble applicable à ce sous-groupe (37% de l'effectif de l'étude) ;
- La nécessité de mettre en œuvre un test diagnostique à la recherche de l'expression tumorale de PD-L1 alors qu'il existe de nombreuses incertitudes quant à l'utilité clinique de la détermination de l'expression de ce marqueur, a un poids négatif sur l'organisation des soins. Il doit être noté que les performances diagnostiques du test PD-L1 et sa standardisation, le type de prélèvement (tumoral et/ou cellules immunitaires infiltrant la tumeur), l'hétérogénéité intra tumorale de l'expression PD-L1, la dynamique d'expression après chimioradiothérapie, le seuil d'expression sont source d'une grande variabilité. De plus, d'autres variables semblent jouer un rôle prédictif. L'utilité clinique du test diagnostique, dans cette situation, devrait être confirmée dans le cadre d'un essai prospectif.

Des données ne sont pas disponibles concernant l'efficacité et la tolérance du durvalumab administré après une chimioradiothérapie séquentielle (alternance de chimiothérapie et de radiothérapie), correspondant au schéma d'administration généralement réalisé en pratique clinique chez des patients plus âgés et en moins bon état général. A ce jour, aucune étude de phase III n'est prévue ; seule une étude de phase II non comparative sera disponible dans le traitement du CBNPC localement avancé après chimioradiothérapie séquentielle (PACIFIC-6) par durvalumab à dose fixe.

Au total, compte tenu des données d'efficacité (supériorité démontrée sur la survie sans progression et la survie globale) et de tolérance, et malgré les éléments de discussion ci-dessus, il est attendu un impact du durvalumab sur la morbi-mortalité des patients (statut de performance ECOG de 0 ou 1) ayant un CBNPC localement avancé, non opérable (stade III non opérable) et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de platine et notamment lorsque les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats issus des analyses exploratoires sur la qualité de vie.

Au total, la monothérapie par durvalumab apporte une réponse au besoin de santé médical non couvert dans le traitement du CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs

expriment PD-L1 \geq 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de platine.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La chirurgie d'exérèse qui est le seul traitement curatif du cancer bronchique non à petites cellules est le traitement de référence des stades localisés (stades I et II) pour les patients opérables. Environ 25% des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé²⁴ correspondant au stade III de la maladie²⁵ qui représente un groupe hétérogène de tumeurs (stades IIIA, IIIB et IIIC selon la classification TNM) et un pronostic très variable selon l'atteinte ganglionnaire. L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur. La discussion de la résécabilité ne concerne que les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). Environ deux tiers des cas de CBNPC localement avancés sont diagnostiqués à un stade déjà non opérable. Le traitement de référence²⁶ du CBNPC localement avancé et non opérable est une chimioradiothérapie si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base d'un sel de platine, et être associée à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique. La chimioradiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, elle peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats. La chimioradiothérapie séquentielle est préconisée chez les patients PS \geq 2 et/ou âgés et/ou fragiles.

A l'issue de la chimioradiothérapie, une surveillance sans traitement était préconisée avant l'intégration du durvalumab dans la stratégie thérapeutique.

Place de IMFINZI dans la stratégie thérapeutique

Conformément à son AMM, IMFINZI (durvalumab) est une monothérapie par voie I.V. à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois, pour le traitement de première intention 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.

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 chimioradiothérapie 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 inférieur à 1% ;
- pour les patients dont l'expression de PD-L1 n'a pu être déterminée (ayant représenté 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

²⁴ Debievre D., Locher C., Neidhardt A.-C. et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. Revue des Maladies Respiratoires 2014 ; 31(9):805-16

²⁵ classification par stade de l'Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer [UICC/AJCC]

²⁶ Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015

chimioradiothérapie. Faute d'étude réalisée spécifiquement chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée, sa place dans la stratégie reste à déterminer.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez des patients en bon état général (statut de performance ECOG de 0 ou 1) ayant un CBNPC localement avancé, non opérable (stade III non opérable), n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante lorsque les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1%.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, non opérable,
- de son incidence,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse apportée au besoin médical identifié après chimioradiothérapie (impact sur la morbi-mortalité démontré dans une étude de phase III en double-aveugle versus placebo chez des patients en bon état général),
- de l'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins qui restent à évaluer, IMFINZI en monothérapie est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMFINZI (durvalumab) est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 considère que la monothérapie IMFINZI (durvalumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au placebo dans le cadre du traitement du CBNPC localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie concomitante chez des patients en bon état général et dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1%.

010.3 Population cible

La population cible de IMFINZI est représentée par l'ensemble des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie à base de platine et avec expression tumorale du PD-L1 \geq 1%.

En l'absence de données de prévalence, l'estimation est réalisée à partir des dernières données d'incidence disponibles. Selon les dernières projections, le nombre de nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire serait de 49 109 pour l'année 2017 en France²⁷.

Les CBNPC représenteraient près de 85%⁴ de l'ensemble des cancers cancer broncho-pulmonaire, soit 41 743 nouveaux patients par an.

La population cible de IMFINZI est estimée en cumulant deux sous-populations : les patients ayant un CBNPC diagnostiqué d'emblée au stade localement avancé et ceux ayant un CBNPC diagnostiqué à un stade localisé mais qui ont progressé au stade localement avancé. La fréquence de recours à la chimioradiothérapie n'étant pas superposable entre ces 2 situations, les estimations sont réalisées séparément (les patients ayant une progression régionale étant plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par radiothérapie seule).

En l'absence de donnée de meilleur niveau de preuve, malgré les limites de transposabilité de la cohorte ESME²⁸ (cf. Annexe), ses données permettent d'approcher la population cible.

▪ stade localement avancé d'emblée

D'après une analyse réalisée à partir de la cohorte ESME, on estime à environ 23,8% de l'incidence globale du CBNPC la proportion de stade localement avancé lors du diagnostic initial de la maladie, soit 9 935 cas incidents de stade III par an correspondant à 15,1% (6 303 patients) de stades IIIA et 8,7% (3 632 patients) de stade IIIB¹⁸. L'estimation de la proportion de stade localement avancé à partir de la cohorte ESME (23,8%) est similaire à celle réalisée à partir des données de l'étude KBP-2010-CPHG²⁹ (25%) prise en compte dans d'autres avis de la Commission.

L'application des données issues de l'étude ESME conduit aux estimations suivantes :

- 62% des patients au stade IIIA ne seraient pas résécables (3 908 patients de stade IIIA) et 90,8% pour le stade IIIB (3 298 patients), soit 7 206 patients non opérables
- proportion de patients avec instauration d'une stratégie de traitement : 93,5% (soit 6 737 patients)
- proportion de patients bénéficiant d'une chimioradiothérapie : 64% (soit 4 312 patients)
- proportion de patients traités par une chimioradiothérapie à base de platine : 94% (soit 4 053 patients)
- proportion de patients dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine : 92,8% (soit 3 761 patients).

Sur ces bases, 3 761 patients auraient un CBNPC localement avancé d'emblée, non opérable et n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie à base de platine.

▪ stade localisé ayant progressé au stade localement avancé

Dans la cohorte ESME, sur l'ensemble des patients diagnostiqués au stade localement avancé entre 2015 et 2016, il a été observé que 20,7% étaient des stades localisés en rechute (soit 2 593 patients). Ainsi, si on considère que les 9 935 cas incidents au stade localement avancé d'emblée correspondent à 79,3% de l'ensemble des patients au stade localement avancé, 2 593 patients (20,7%) seraient des stades localisés en rechute.

²⁷ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p. www.santepubliquefrance.fr

²⁸ 2018 10 11 Unicancer - ESME CBP 2017-11 Statistical Report V1.0

²⁹ Etude réalisée sur 7051 patients pris en charge dans 119 centres hospitaliers généraux français à partir de 2010

Selon le même raisonnement qu'au stade localement avancé d'emblée, les estimations suivantes sont obtenues :

- proportion de patients non opérables au stade localement avancé : 91,2% (soit 2 362 patients non opérables)
- proportion de patients éligibles à une prise en charge thérapeutique : 77,2% (soit 1 824 patients)
- proportion de patients bénéficiant d'une chimioradiothérapie : 22,4% (soit 408 patients)
- proportion de patients traités par une chimioradiothérapie à base de platine : 94% (soit 384 patients)
- proportion de patients dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine : 92,8% (soit 356 patients).

Sur ces bases, 356 patients auraient un CBNPC localement avancé, suite à une progression du stade localisé, non opérable et n'ayant pas progressé à la fin de la chimioradiothérapie à base de platine.

Au total, le nombre de patients au stade localement avancé, non opérable, n'ayant pas progressé après chimioradiothérapie est estimé à 4 117 par an.

Enfin, conformément à l'indication AMM restreinte aux tumeurs exprimant le PD-L1 ($\geq 1\%$), il convient de déterminer la proportion de CBNPC avec PD-L1 $\geq 1\%$ au stade localement avancé. En l'absence de donnée épidémiologique précise, la proportion de patients ayant une tumeur exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ est approchée à partir des données disponibles :

- données parcellaires au sein de la cohorte ESME : expression positive dans 32,7% (17/52) des cas et expression indéterminée dans 15,4% (8/52) ;
- données issues d'études pivots :
 - du durvalumab (PACIFIC) : tumeur exprimant le PD-L1 $\geq 1\%$ observée dans 55,6% (303/545 patients ayant un échantillon tumoral prélevé) et statut inconnu dans 37% (262/713) des cas au stade localement avancé ;
 - du pembrolizumab (KEYNOTE 010) en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} intention au stade métastatique : parmi les patients recrutés (N=2 699), 54,6% avaient un statut PD-L1 $\geq 1\%$ (N=1 475).

D'après ces données exploratoires, environ un patient sur deux serait susceptible d'avoir une tumeur avec un PD-L1 $\geq 1\%$ au stade localement avancé.

Conclusion

La population cible de IMFINZI en monothérapie dans son indication AMM est estimée entre 2 100 et 2 300 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). » et aux posologies de l'AMM.

► Demande de données

Les données de survie globale n'étant pas matures dans le groupe durvalumab de l'étude PACIFIC, l'actualisation avec un suivi de 36 mois est attendue par la Commission dès qu'elle sera réalisée.

► Opportunité d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Eu égard à l'existence d'un besoin médical non couvert et compte tenu des résultats de l'étude PACIFIC, 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 cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, sans altération moléculaire (ex : EGFR ou ALK), non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie 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.

012 ANNEXE : COHORTE ESME

L'analyse réalisée à partir de la plateforme de données ESME (Epidémiologie, Stratégie et Médico-Economie) poumon (gérée par Unicancer) décrit les caractéristiques des patients avec un CBNPC de stade III non opérable, leur prise en charge thérapeutique et l'évolution de leur maladie en France entre le 01/01/2015 et le 31/12/2016 principalement dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC³⁰). Les données issues de ces centres correspondent à environ 8% des patients traités pour ce cancer broncho-pulmonaire en France. Il convient de souligner que les centres hospitalo-universitaires, hospitaliers et des établissements privés ne sont pas inclus ce qui soulève la question de la représentativité.

Parmi les 8 514 patients inclus dans la plateforme, 6 887 avaient un CBNPC avec 23,8% (1 637/6 887) de stade localement avancé d'emblée (correspondant à 15,1% de stade IIIA et 8,7% de stade IIIB). La population de l'étude correspondant aux formes localement avancées (d'emblée ou après progression) et non opérables a porté sur 822 patients parmi 1 062 patients ayant un CBNPC au stade localement avancé en 2015-2016. Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une chirurgie a été de 38% (194/510) pour le stade IIIA, de 9,2% (28/304) pour le stade IIIB et de 8,9% (18/202) pour les progressions régionales.

L'âge médian à l'entrée en stade III était de 65 ans et 69,2% étaient des hommes. Trois quart de ces patients avaient été diagnostiqués d'emblée au stade localement avancé (75,4%) et 25% au stade localisé. Près de la moitié des patients avaient un adénocarcinome (399/822) et 40,3% un carcinome épidermoïde. Une recherche de mutation EGFR a été effectuée pour 39,7% (326/822) des patients (et chez 62,2% en cas d'histologie non épidermoïde, 305/185). Une mutation activatrice de l'EGFR était présente dans 8,0% de la population testée (326 patients). L'évaluation immunohistochimique de PD-L1, bien que n'ayant concerné que 6,3% (52/822) des tumeurs, suggère les résultats suivants :

- expression positive : 32,7% (17/52),
- expression négative : 51,9% (27/52),
- expression indéterminée : 15,4% (8/52).

Parmi ces 822 patients, une stratégie de traitement a été instaurée pour 89,5% (736/822) des patients : un traitement a été instauré plus fréquemment pour les CBNPC localement avancés d'emblée (93,5%, 580/620) que pour les formes ayant progressé à ce stade (77,2%, 156/202).

Parmi les 736 patients traités, les stratégies thérapeutiques ont les suivantes :

- une chimioradiothérapie concomitante à base de platine, pour 283 patients (38,4%),
- une chimioradiothérapie séquentielle, pour 121 patients (16,4%),
- une chimiothérapie seule, pour 194 patients (26,3%),
- une radiothérapie seule, pour 121 patients (16,4 %),
- une thérapie ciblée, pour 8 patients (1,1%),
- autres thérapies, pour 9 patients (1,2%).

³⁰ Les centres de lutte contre le cancer (CLCC) sont des établissements de santé privés, à but non lucratif, exclusivement consacrés à la prise en charge, à la recherche et à l'enseignement en cancérologie.

Tableau : principales stratégies de traitement

	chimioradiothérapie		chimiothérapie seule	radiothérapie seule
	concomitante	chimioradiothérapie ou radiochimiothérapie séquentielle		
Tout stade localement avancé non opérable				
N= 736	283 (38,4%)	121 (16,4%)	194	121
Stades IIIA et IIIB d'emblée				
N = 580	259 (44,7%)	110 (19%)	161 (27,8%)	44 (7,6%)
Stade localisé ayant progression				
N= 156	24 (15,4%)	11 (7%)	33 (21,2%)	77 (49,4%)

L'âge médian des patients traités par chimioradiothérapie concomitante (N=283) était inférieur (62 ans) à celui des patients ayant bénéficié d'une chimioradiothérapie séquentielle : 68 ans, avec une proportion des plus de 70 ans plus élevée : 38% (46/121) comparé à 10,9% (31/283).

La proportion de patients en bon état général est difficilement interprétable du fait du nombre très important de données non renseignées (660 données non disponibles pour 736 patients ayant un CBNPC localement avancé non opérable traité). Ces données très parcellaires indiquent qu'environ deux tiers (60,5%, 46/76) avaient un statut de performance ECOG 0-1 dans la population traitée (N=736) : 70,4% (19/27) en cas de chimioradiothérapie concomitante (N=283) et 64,7% (11/17) en cas de chimioradiothérapie séquentielle (N=121). Dans 94% (267/283) des cas, la chimioradiothérapie concomitante comportait un sel de platine. L'information n'est pas disponible pour le schéma séquentiel. A l'issue de la chimioradiothérapie (concomitante ou séquentielle), 92,8% (375/404) des patients ayant bénéficié d'une chimioradiothérapie n'étaient pas en progression selon les cliniciens. Cette information n'est pas disponible en fonction du stade localement avancé d'emblée ou faisant suite à une progression.