

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

durvalumab - trémélimumab

**IMFINZI 50 mg/ml &
TREMELIMUMAB
ASTRAZENECA 20 mg/ml,**

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication et Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023

- Cancer du poumon
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « en association à une chimiothérapie à base de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

L'association IMFINZI – TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (durvalumab/trémélimumab), en association à une chimiothérapie à base de platine, constitue une alternative en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

Toutefois, compte tenu des données disponibles, la place de cette association (durvalumab/trémélimumab) + chimiothérapie vis-à-vis des standards de traitement actuels (notamment le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 \geq 50%, et pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1) ne peut être déterminée. La Commission rappelle que l'impossibilité de déterminer sa place vis-à-vis du pembrolizumab ne constitue pas une reconnaissance d'équivalence

La Commission considère que la décision thérapeutique doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce choix devra prendre en compte les résultats d'efficacité et de tolérance de chaque protocole, ainsi que l'état général et le choix du patient. La Commission rappelle que les patients ayant un score ECOG > 1 n'ont pas été inclus dans l'étude.

Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie à base de platine.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de durvalumab-trémélimumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine par rapport à la chimiothérapie seule, chez des patients non précédemment traités pour un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, en terme de survie globale (HR = 0,77 ; IC_{95%} [0,650 ; 0,916], p=0,00304) avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,3 mois dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un comparateur (chimiothérapie) qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation ; - l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport aux alternatives disponibles et ainsi de préciser sa place dans la stratégie thérapeutique ; - du profil de tolérance marqué par un surcroît d'événements indésirables graves (44,2 %) , d'événements indésirables de grades ≥ 3 (65,8%), d'arrêt définitif du traitement lié à un événement indésirable (22,1 %) et EI immuno-médiés (33,6 %) ; - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ; <p>la Commission considère que l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (trémélimumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule, au même titre que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.</p>
Population cible	La population cible est estimée à environ 24 500 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Etude POSEIDON	13
3.2.2 Comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC)	20
3.3 Profil de tolérance	21
3.3.1 Etude POSEIDON	21
3.3.2 Données issues du PBRER	22
3.3.3 Données issues du PGR	22
3.4 Données d'utilisation	23
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	27
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Août 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription (TREMELIMUMAB ASTRAZENECA) / Extension d'indication (IMFINZI)
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>durvalumab – trémélimumab (L01FF03 - L01FX20)</p> <p>IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) – 1 flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1) <p>TREMELIMUMAB ASTRAZENECA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 15 ml (CIP : non disponible) – 1 flacon en verre de 1,25 ml (CIP : non disponible)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AstraZeneca
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « IMFINZI, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. » – « Tremelimumab AstraZeneca, en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. »
AMM	<p>IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2018</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 27/08/2020 : extension d'indication dans le CBPC-SE ; – 16/12/2022 : extension d'indication dans le CVB ; – 30/01/2023 : extension d'indication dans le CHC ; – 30/01/2023 : extension d'indication : « IMFINZI, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. » <p>Spécificités ou engagements dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p> <p>TREMELIMUMAB ASTRAZENECA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Date initiale (procédure centralisée) : 20/02/2023</p> <p>Spécificités ou engagements dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR et des mesures additionnelles de minimisation des risques afin de sensibiliser et fournir des informations sur les symptômes associés aux effets indésirables à médiation immunitaire.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>

Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I 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
Posologie dans l'indication évaluée	<i>Au cours d'une chimiothérapie à base de platine :</i> 75 mg de trémélimumab en association avec 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles (12 semaines) <i>Après la chimiothérapie à base de platine :</i> 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines et selon l'histologie, le traitement d'entretien par pémétréxed* toutes les 4 semaines. Une cinquième dose de 75 mg de Tremelimumab AstraZeneca doit être administrée à la semaine 16 en même temps que la dose 6 de durvalumab. Durée du traitement : jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable <i>*L'administration d'un traitement d'entretien par pémétréxed est à envisager chez les patients présentant des tumeurs non épidermoïdes ayant reçu un traitement par pémétréxed et carboplatine/cisplatine pendant la chimiothérapie à base de platine.</i> « Pour plus de précision se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	IMFINZI (durvalumab) : anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 kappa, bloquant de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80. TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (trémélimumab) : anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G2 (IgG2), bloquant de manière sélective les interactions entre CTLA-4 et à la fois CD80 et CD86.
Mécanisme d'action	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. Le trémélimumab est un anticorps IgG2 entièrement humain sélectif, qui bloque les interactions entre CTLA-4 et à la fois CD80 et CD86, augmentant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T, ce qui entraîne une augmentation de la diversité des lymphocytes T et de l'activité antitumorale.
Information au niveau international*	Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 10 novembre 2022 aux spécialités IMFINZI-TREMELIMUMAB ASTRAZENECA dans l'indication : « <i>Durvalumab in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy, for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations.</i> » Le libellé de l'indication américaine est superposable à celui de l'indication validée par l'AMM européenne.

	En Europe, la prise en charge est en cours en Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie. Aucune demande de prise en charge n'a été déposée au Royaume-Uni.
Autres indications de l'AMM	<p>IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « 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). » – « IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). » – « IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique. » – « IMFINZI, en association avec le trémélimumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. »
Evaluation par la Commission	<p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Date d'examen et d'adoption : 5 juillet 2023. – Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 30 août 2023 – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Non

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon¹.

Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

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

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

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (USA) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2010 et 2018, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 5% pour les stades métastatiques (stade IV), de 30% pour les stades localement avancés (stade III), et de 60% pour les stades localisés (stades I-II)².

Les symptômes du cancer du poumon ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases³. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁴.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme⁵. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques, et seuls 20 à 30% des diagnostics sont réalisés à un stade précoce opérable. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme⁵.

¹ INCa – Cancer du poumon : points-clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

² SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

³ INCa – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes>

⁴ INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie>

⁵ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p

⁶ HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge actuelle du CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement^{7,8}, en l'absence d'anomalies moléculaires (notamment mutations EGFR, ou réarrangements ALK), repose sur l'immunothérapie ou l'immuno-chimiothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab est un traitement de 1^{ère} intention :

- en monothérapie, chez les patients PD-L1 \geq 50%,
- en association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :
- en association à une chimiothérapie de pémétrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
- en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde,

D'autres immunothérapies constituent des alternatives au pembrolizumab en tant que traitement de 1^{ère} ligne. Leur positionnement vis-à-vis du pembrolizumab ne peut cependant pas être déterminé. Il s'agit de :

- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine,
- LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie,
- TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie (toute histologie) ou en association (CBNPC non épidermoïde uniquement),

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pémétrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, le bévacizumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication.

⁷ Hendriks LE et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Avril 2023;34(4):358-376.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'OPDIVO/YERVOY. Octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381118/fr/opdivo-yervoy-19102022-avis-ct19585-19586

→ Traitements médicamenteux

L'identification des alternatives a été faite dans le champ de l'AMM. Les alternatives de l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (trémélimumab), en association à une chimiothérapie à base de platine, sont les médicaments ou toute autre thérapeutique, utilisés en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Tout type histologique				
Génériques du cisplatine <i>Accord, Mylan, Teva</i>	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	-	-	-
Génériques du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva</i>	Carcinome du poumon à petites cellules	-	-	-
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre</i>	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	-
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly et génériques (Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun)</i>	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	-	-	-
TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis et génériques (Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer)</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine

TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb et génériques (Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz)</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	-	-	-
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	En monothérapie, 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique, avec PD-L1 ≥50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	17/05/2017 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine
TECENTRIQ (atezolizumab) <i>Roche</i>	En monothérapie 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique avec PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif).	13/10/2021 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie
LIBTAYO (cemiplimab) <i>Sanofi-Aventis</i>	En monothérapie 1 ^{ère} ligne du CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.	06/10/2021 (Inscription)	Important	N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique
OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	En association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.	19/10/2022 (Réévaluation)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie

CBNPC non épidermoïde

ALIMTA (pémétréxed) <i>Lilly et génériques (Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva)</i>	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CNNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde
AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche et génériques (Amgen, Pfizer, Samsung)</i>	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde

TECENTRIQ (atezolizumab) Roche	En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Réévaluation)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En association à une chimiothérapie pémétréxed et platine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK	20/02/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pémétréxed et sel de platine (ECOG 0 ou 1)

CBNPC épidermoïde

KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique épidermoïde	09/10/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel (ECOG 0 ou 1)
-------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A noter que :

- KEYTRUDA (pembrolizumab), en monothérapie, a obtenu sa première AMM dans le CBNPC métastatique, chez les patients avec PD-L1 \geq 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK, en monothérapie, le 27/01/2017 (1^{ère} inclusion dans l'étude POSEIDON le 27/06/2017).
- KEYTRUDA (pembrolizumab), en association au carboplatine et au paclitaxel (ou au nabpaclitaxel), en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique épidermoïde, n'était pas disponible lors de l'étude POSEIDON.
- KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie de pémétréxed et platine, en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique nonépidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, n'était pas disponible lors de l'étude POSEIDON.
- OPDIVO / YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK, n'était pas disponible lors de l'étude POSEIDON (AMM octroyée le 05/11/2020).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (trémélimumab) repose principalement sur une étude de phase III (POSEIDON) de supériorité, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, ayant comparé l'efficacité de durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie (D+T+CT) ou durvalumab + chimiothérapie (D+CT) par rapport à la chimiothérapie seule (CT), dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de durvalumab, avec ou sans trémélimumab, associée à la chimiothérapie standard par rapport à la chimiothérapie standard seule en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP).

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte ayant pour objectif de comparer l'association durvalumab et trémélimumab, en complément de la chimiothérapie, par rapport au pembrolizumab en association à la chimiothérapie.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude POSEIDON

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, ouverte dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de durvalumab, avec ou sans trémélimumab, associée à la chimiothérapie standard par rapport à la chimiothérapie standard seule en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) chez des patients non précédemment traités pour un cancer bronchique non à petites cellules, métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir le

- Groupe **durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie (D+T+CT) = association retenue par l'indication AMM et revendiquée par le laboratoire**
 - *Phase d'induction :*
 - Durvalumab 1 500mg en IV : 4 doses toutes les 3 semaines (S0, S3, S6, S9) ;
 - Trémélimumab 75 mg en IV : 4 doses toutes les 3 semaines (S0, S3, S6, S9) ;
 - ABRAXANE 100 mg/m² + carboplatine AUC 5 ou 6, en IV : J1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours (ABRAXANE) + J1 de chaque cycle de 21 jours (carboplatine) pour 4 cycles ;
 - En cas de CBNPC épidermoïde uniquement, gemcitabine 1 000 ou 1 250 mg/m² + cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5 ou 6, en IV : J1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (gemcitabine) + J1 de chaque cycle de 21 jours (cisplatine) pour 4 cycles ;
 - En cas de CBNPC non épidermoïde uniquement, pémétréxed 500 mg/m² + cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5 ou 6, en IV : J1 de chaque cycle de 21 jours pour 4 cycles.
 - *Phase de maintenance :*

- Durvalumab 1 500mg en IV : A partir de S12, toutes les 4 semaines jusqu'à progression ;
 - Tréméliumab 75 mg en IV : 1 dose à S16 ;
 - Pémétréxed 500 mg/m² en IV : A partir de S12, toutes les 4 semaines jusqu'à progression.
- Traitement optionnel d'entretien par pémétréxed** à partir de la semaine 12 jusqu'à progression clinique ou radiologique pour les patients atteints de CBNPC non épidermoïde ayant reçu initialement un traitement par pémétréxed et carbo-platine/cisplatine, sauf contre-indication de l'investigateur
- Groupe **durvalumab + chimiothérapie (D+CT)**, cette association est hors du champ de l'indication AMM retenue, elle ne sera donc pas détaillée.
 - Groupe **chimiothérapie (CT)** :
 - ABRAXANE 100 mg/m² + carboplatine AUC 5 ou 6, en IV : J1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours (ABRAXANE) + J1 de chaque cycle de 21 jours (carboplatine) pour 4 cycles ;
 - En cas de CBNPC épidermoïde uniquement, gemcitabine 1 000 ou 1 250 mg/m² + cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5 ou 6, en IV : J1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (gemcitabine) + J1 de chaque cycle de 21 jours (cisplatine) pour 4 cycles ;
 - En cas de CBNPC non épidermoïde uniquement, pémétréxed 500 mg/m² + cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5 ou 6, en IV : J1 de chaque cycle de 21 jours pour 4 cycles. Si absence de progression après 4 à 6 cycles, les patients recevaient du pémétréxed en thérapie de maintien administrée toutes les 3 (Q3W) ou 4(Q4W) semaines selon les standards locaux et au choix de l'investigateur sauf contre-indication de l'investigateur.

Deux doses supplémentaires de chimiothérapie (semaine 12 et 15) pouvaient être administrées à la discrétion de l'investigateur, si cliniquement indiqué.

Le cross-over entre les groupes de traitement n'était pas permis dans cette étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le statut PD-L1 (expression tumorale du PD-L1 ≥ 50% versus < 50%), le stade de la maladie (IVA versus IVB), et l'histologie (non épidermoïde versus épidermoïde).

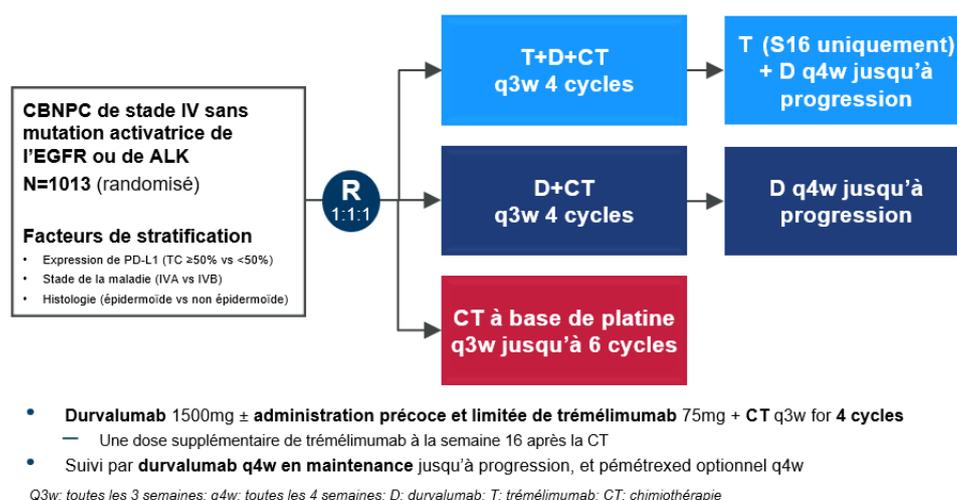


Figure 1. Schéma de l'étude POSEIDON

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux et les critères jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés **en population ITT**.

Les co-critères de jugement principaux ont été :

- la **survie sans progression** évaluée par un comité indépendant de revue centralisée (CRI) **dans le groupe D+CT (association hors AMM) versus le groupe CT**, et définie par le délai entre la randomisation et la progression objective selon les critères RECIST 1.1 (population ITT).
- la **survie globale dans le groupe D+CT (association hors AMM) versus le groupe CT**, définie par le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITT) ont été :

- la **survie sans progression** évaluée par un comité indépendant de revue centralisée (BICR) **dans le groupe D+T+CT (association de l'indication AMM) versus le groupe CT**,
- la **survie globale dans le groupe D+T+CT (association de l'indication AMM) versus le groupe CT**,
- la survie globale dans le groupe D+T+CT versus le groupe CT, chez les sous-groupes de patients ayant une charge mutationnelle sanguine élevée (bTMB⁹ high).

Des analyses intermédiaires (AI) étaient prévues au protocole (1 AI pour la SSP et 3 AI pour la SG) et des méthodes d'ajustement du risque alpha ont par conséquent été utilisées pour les co-critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires.

Des analyses de sensibilité et en sous-groupes ont également été réalisées mais sont considérées comme exploratoires au vu de l'absence de méthode de contrôle du risque alpha.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Gestion du risque alpha

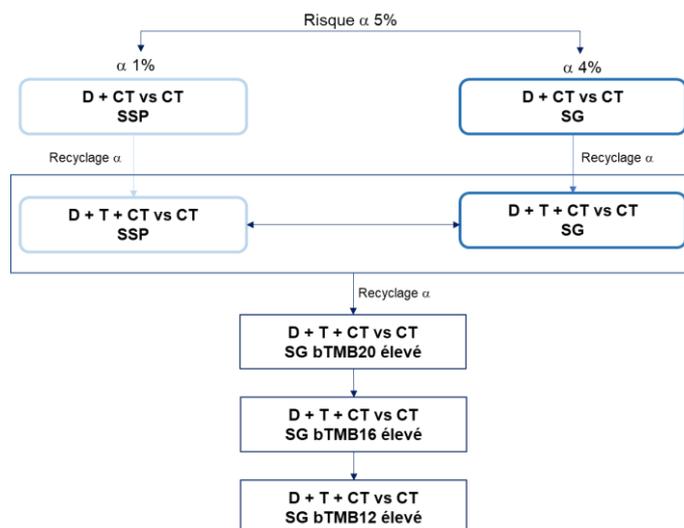


Figure 2. Séquence hiérarchique de l'étude POSEIDON

⁹ bTMB : Blood-based Tumor Mutational Burden

Le co-critère de jugement principal de la SG (comparant le groupe D+CT versus le groupe CT) dans l'étude POSEIDON n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Cependant, dans la mesure où l'autre co-critère de jugement principal de la SSP a démontré une supériorité statistiquement significative, le risque alpha a été réalloué au niveau d'analyse suivant, dans lequel la SG et la SSP ont été évaluées en tant que critères secondaires hiérarchisés dans les groupes D+T+CT versus le groupe CT conformément au plan d'analyse statistique prévu.

Amendements au protocole

Initialement, l'étude était conçue pour démontrer une supériorité des groupes D+T+CT et D+CT versus CT en termes de SSP. En effet, les co-critères de jugement étaient la SSP dans le groupe D+T+CT versus CT et la SSP dans le groupe D+CT versus CT. La SG était quant à elle évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé. A la suite de l'amendement 3 du protocole (25/09/2018), la SSP dans le groupe D+T+CT versus CT a été remplacée par la SG dans le groupe D+CT versus CT.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient :

- un CBNPC de stade IV documenté histologiquement ou cytologiquement (selon la 8^{ème} classification TNM) ;
- une absence de mutations activatrices de l'EGFR et de fusion ALK ;
- un score ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion ;
- aucun traitement antérieur du CBNPC métastatique (que ce soit par chimiothérapie ou par une autre thérapie systémique). Les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, néoadjuvante ou définitive contenant du platine pour une maladie avancée sont éligibles, à condition qu'une progression soit survenue plus de 12 mois après la fin du dernier traitement ;
- aucune exposition antérieure à une immunothérapie (à l'exclusion des vaccins thérapeutiques anticancéreux).

Population d'analyse

Population en FAS (ITT) : correspond à tous les patients randomisés. Cette population correspond à la population utilisée pour toutes les analyses d'efficacité. Les patients qui ont été randomisés mais qui n'ont pas reçu le traitement de l'étude ont été inclus dans l'analyse du groupe de traitement auquel ils ont été affectés par la randomisation.

Population bTMB20 : sous-groupe de patients correspondant à ceux dont la charge tumorale mutationale est supérieure à 20 mutations par méga bases (bTMB \geq 20 mut/Mb).

Population de tolérance : correspond aux patients ayant reçu au moins une dose des traitements de l'étude.

Un total de 1 013 patients ont été randomisés avec :

- 338 patients dans le **groupe D+T+CT** (dont 331 patients ayant reçu le traitement ; **association de l'indication AMM**),
- 338 patients dans le **groupe D+CT** (dont 335 patients ayant reçu le traitement, association hors AMM) et,
- 337 patients dans le **groupe CT** (dont 331 patients ayant reçu le traitement).

Parmi les patients randomisés, 16 patients n'ont pas reçu le traitement : 4 patients pour raison médicale, 3 patients en raison d'une randomisation incorrecte, 8 patients ont retiré leur consentement/décidé de ne pas recevoir le traitement et 1 patient est décédé.

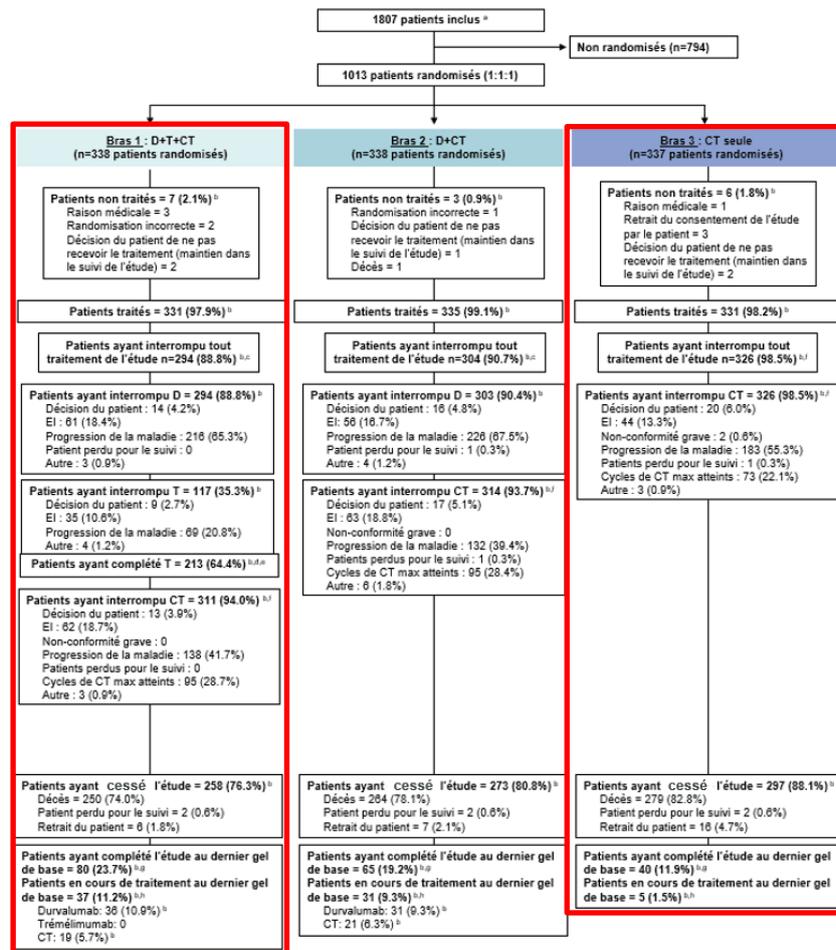


Figure 3. Répartition des patients dans l'étude POSEIDON

A l'inclusion, l'âge médian était de 63 ans dans le groupe D+T+CT et 64 ans dans le groupe CT. La majorité des patients étaient des hommes (79,6 % dans le groupe D+T+CT et 73,6 % dans le groupe CT). Les patients étaient d'anciens fumeurs (57,7 % dans le groupe D+T+CT et 56,7 % dans le groupe CT), des fumeurs actuels (24,9 % dans le groupe D+T+CT et 19,6 % dans le groupe CT) ou n'avaient aucun antécédent de tabagisme (17,5 % dans le groupe D+T+CT et 23,4 % dans le groupe CT). La majorité des patients des deux groupes étaient caucasiens (60,7 % dans le groupe C+T+CT et 53,1 % dans le groupe CT) ou asiatiques (29,3 % dans le groupe D+T+CT et 38,0 % dans le groupe CT). Ainsi, les patients avec aucun antécédent de tabagisme et les patients asiatiques semblent moins représentés dans le groupe D+T+CT par rapport au groupe CT.

Le stade ECOG était 0 pour 32,5 % des patients du groupe D+T+CT et 35,3 % des patients du groupe CT. Le stade ECOG était 1 pour 67,5 % des patients du groupe D+T+CT et 64,4 % du groupe CT. La majorité des patients avaient un CBNPC au stade IVA (50,6 % dans le groupe D+T+CT et 49,3 % dans le groupe CT) ou IVB (48,8 % dans le groupe D+T+CT et 50,4 % dans le groupe CT). L'histologie était épidermoïde chez 36,7 % des patients du groupe D+T+CT et 36,2 % dans le groupe CT ; ou non-épidermoïdes (dont une majorité d'adénocarcinome) chez 63,3 % des patients du groupe D+T+CT et 63,5 % dans le groupe CT. La majorité des patients avait un taux de PD-L1 < 50 % (70,1 % dans le groupe D+T+CT et 71,2 % dans le groupe CT). De plus, 9,8 % des patients du le groupe D+T+CT et 13,4 % des patients du le groupe CT avaient des métastases touchant le SNC.

Au total, 13 patients du groupe D+T+CT et 14 patients du groupe CT avaient préalablement reçu une chimiothérapie avant inclusion, majoritairement dans le cadre d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant (12 patients du groupe D+T+CT et 8 patients du groupe CT). Une radiothérapie avait été préalablement reçue par 50 patients du groupe D+T+CT et 52 patients du groupe CT, majoritairement dans le cadre d'un traitement palliatif (34 patients du groupe D+T+CT et 42 patients du groupe CT).

Les principales chimiothérapies utilisées étaient une association pémétréxed + carboplatine (50,8 % des patients du groupe D+T+CT et 51,4 % des patients du groupe CT) ou gemcitabine + carboplatine (28,5% des patients de groupe D+T+CT et 27,6 % des patients du groupe CT).

Résultats sur les co-critères de jugement principaux [association d'une immunothérapie (durvalumab) à la chimiothérapie, hors AMM]

A la date de l'analyse finale de la survie sans progression (*cut-off* du 24/07/2019), avec un suivi médian de 11,99 mois dans le groupe D+CT versus de 5,55 mois dans le groupe CT, l'association durvalumab et chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule sur la survie sans progression : $HR_{\text{stratifié}} = 0,74$ ($IC_{95\%}$ [0,620 ; 0,885] ; $p=0,00093$). La médiane de SSP a été de 5,5 mois ($IC_{95\%}$ [4,7 ; 6,5]) dans le groupe D+CT versus de 4,8 mois ($IC_{95\%}$ [4,6 ; 5,8]) dans le groupe CT, soit une différence de médiane de 0,7 mois.

A la date de l'analyse finale de la survie globale (*cut-off* du 12/03/2021), avec un suivi médian de 35,14 mois dans le groupe D+CT versus de 34,18 mois dans le groupe CT, l'association durvalumab et chimiothérapie n'a pas démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule sur la survie globale : $HR = 0,86$ ($IC_{95\%}$ [0,724 ; 1,016] ; NS)

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha [association d'une bithérapie d'immunothérapies (durvalumab + trémélimumab) à la chimiothérapie, retenue par l'indication AMM]

A la date de l'analyse finale de la survie sans progression (*cut-off* du 24/07/2019), avec un suivi médian de 11,99 mois dans le groupe D+T+CT et de 5,55 mois dans le groupe CT, l'association durvalumab, trémélimumab et chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule sur la survie sans progression : $HR_{\text{stratifié}} = 0,72$ ($IC_{95\%}$ [0,600 ; 0,860] ; $p=0,00031$). La médiane de SSP a été de 6,2 mois ($IC_{95\%}$ [5,0 ; 6,5]) dans le groupe D+T+CT versus de 4,8 mois ($IC_{95\%}$ [4,6 ; 5,8]) dans le groupe CT, soit une différence de médiane de 1,4 mois.

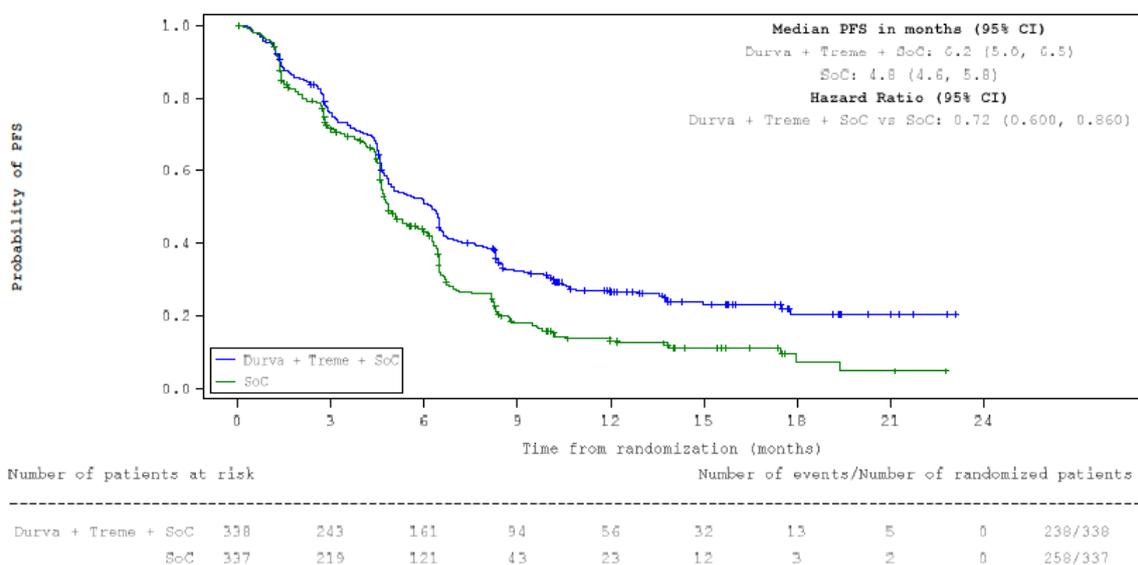


Figure 4. Comparaison des courbes de Kaplan Meier de la SSP du groupe D+T+CT versus le groupe CT, population ITT – Cut-off du 12/03/2021

A la date de l'analyse finale de la survie globale (*cut-off* du 12/03/2021), avec un suivi médian de 35,09 mois dans le groupe D+T+CT et de 34,18 mois dans le groupe CT, l'association durvalumab, tréméli-mumab et chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule sur la survie globale : $HR_{\text{stratifié}} = 0,77$ ($IC_{95\%} [0,650 ; 0,916]$, $p=0,00304$). La médiane de SG a été de 14,0 mois ($IC_{95\%} [11,7 ; 16,1]$) dans le groupe D+T+CT versus de 11,7 mois ($IC_{95\%} [10,5 ; 13,1]$) dans le groupe CT, soit une différence de médiane de 2,3 mois.

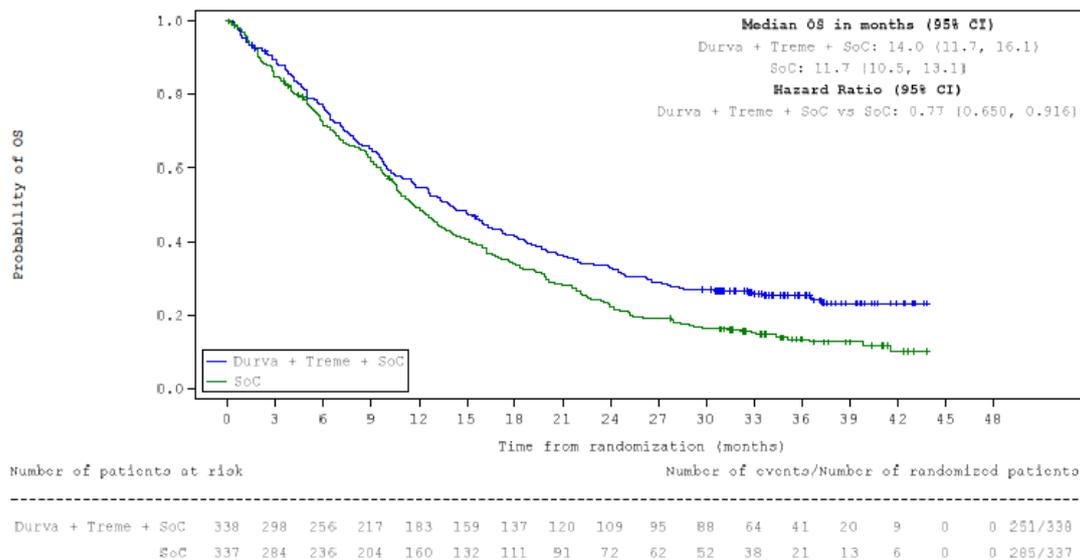


Figure 5. Comparaison des courbes de Kaplan Meier de la SG du groupe D+T+CT versus le groupe CT, population ITT – Cut-off du 12/03/2021

A la date d'une l'analyse de suivi exploratoire additionnelle (*cut-off* du 11/03/2022), des résultats comparables ont été rapportés : la médiane de SG était de 14,0 mois ($IC_{95\%} [11,7 ; 16,1]$) dans le groupe D+CT et de 11,7 mois ($IC_{95\%} [10,5 ; 13,1]$) dans le groupe CT.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe D+T+CT et le groupe CT pour la survie globale dans le sous-groupe bTMB20, ce qui a interrompu la séquence hiérarchique.

Traitements ultérieurs

Au total, 138 patients du groupe D+T+CT (40,8 %) et 203 patients du groupe CT (60,2 %) ont reçu un traitement anticancéreux après l'arrêt du traitement de l'étude.

Dans le groupe D+T+CT (n=138), 107 patients ont reçu une chimiothérapie, 22 patients ont reçu une immunothérapie, 14 patients ont reçu une thérapie ciblée et 48 patients ont reçu une radiothérapie.

Dans le groupe CT (n=203), il est à noter que 122 patients ont reçu une chimiothérapie, 112 patients ont reçu une immunothérapie, 19 patients ont reçu une thérapie ciblée et 65 patients ont reçu une radiothérapie.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude POSEIDON dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC-QLQ-C30¹⁰ et EORTC-QLQ-LC13¹¹. Néanmoins, compte tenu du schéma de l'étude et du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

3.2.2 Comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC)

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte ayant pour objectif de comparer l'efficacité de l'association durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients adultes atteints de CBNPC métastatique par rapport à l'association pembrolizumab + chimiothérapie et l'association nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie.

L'analyse a été séparée en fonction des deux sous-types histologiques :

- comparaison dans le CBNPC non épidermoïde : les données d'efficacité comparées sont issues des études POSEIDON (pour durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie), KEYNOTE-189 (pour pembrolizumab + chimiothérapie) et CheckMate-9LA (nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie) ;
- comparaison dans le CBNPC épidermoïde : les données d'efficacité comparées sont issues des études POSEIDON (pour durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie), KEYNOTE-407 (pour pembrolizumab + chimiothérapie) et CheckMate-9LA (nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie) ;

Pour pembrolizumab + chimiothérapie, les données de 2 essais distincts en fonction de l'histologie ont été utilisées (études KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407) alors que les données en fonction de l'histologie sont issues des données en sous-groupe pour les études POSEIDON et CheckMate-9LA.

Cette comparaison indirecte a donc été réalisée à l'aide de *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC) ancrée (*anchored*) afin de pouvoir prendre en compte les modificateurs d'effets de la survie globale. Trois modificateurs d'effet ont été retenus : l'origine ethnique, le statut tabagique et l'histologie.

Il convient cependant de noter les limites méthodologiques suivantes, concernant cette comparaison indirecte avec notamment :

- la prise en compte de trois modificateurs d'effet, sans certitude sur le risque de confusion résiduelle possible ;
- le profil de tolérance n'a pas été évalué dans les analyses de comparaison indirectes fournies ;
- les intervalles de confiance très larges des résultats après pondérations pour les critères d'efficacité.

Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats issus de cette comparaison indirecte ne permettent pas de conclure sur l'apport de l'association durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie par rapport aux autres traitements et de définir sa place dans la stratégie thérapeutique.

¹⁰ EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Cancer Specific Questionnaire with 30 Items) : échelle de qualité de vie constituée de 30 items évaluant 5 composantes fonctionnelles du patient (activité physique, émotionnelle, fonctionnement personnel, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissements, douleur), une échelle de qualité de vie et 6 items uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

¹¹ EORTC-QLQ-LC13 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Lung Cancer Specific Questionnaire with 13 Items) : module complémentaire spécifique du cancer du poumon mesurant 10 échelles de symptômes : la dyspnée, la toux, l'hémoptysie, la sécheresse buccale, la dysphagie, la neuropathie périphérique, l'alopécie, les douleurs du bras ou de l'épaule, la douleur thoracique, les douleurs autres.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude POSEIDON

Au total, à la date de l'analyse finale (*cut-off* du 12/03/2021), les patients inclus dans la population de tolérance (patients ayant reçu les traitements de l'étude) ont été suivis au cours de l'étude pendant un délai médian (min – max) de 35,09 mois (1,5 – 43,9 mois) dans le groupe D+T+CT et de 34,18 mois dans le groupe CT (0,0 – 43,9 mois).

La durée totale médiane du traitement (min – max) était de 29,93 semaines (1,1 – 189,6 semaines) dans le groupe D+T+CT et de 18,00 semaines (0,7 – 184,4 semaines) dans le groupe CT.

Au total, 97,3 % des patients dans le groupe D+T+CT et 96,1 % des patients dans le groupe CT ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI plus fréquemment signalés dans le groupe D+T+CT que dans le groupe CT (différence \geq 5 % entre les deux groupes) étaient la neutropénie (30,0% dans le groupe D+T+CT et 23,4 % dans le groupe CT), la diarrhée (21,5 % versus 15,3 %), l'éruption cutanée (19,4 % versus 6,6 %), la pyrexie (16,1 % versus 6,9 %), l'arthralgie (12,4 % versus 6,3 %), l'hypothyroïdie (11,8 % versus 1,2 %), le prurit (10,9 % versus 4,5 %) et l'hyperthyroïdie (5,8% versus 0,6 %).

Des EI de grades \geq 3 ont été observés chez 65,8 % des patients du groupe D+T+CT et chez 60,7 % du groupe CT. Les EI de grade 3 ou 4 plus fréquemment signalés dans le groupe D+T+CT que dans le groupe CT (différence \geq 3 % entre les deux groupes) étaient la neutropénie (17,0 % dans le groupe D+T+CT et 12,3 % dans le groupe CT) et la pneumonie (7,0 % versus 3,0 %).

La proportion de patients ayant signalé des EI graves (EIG) était de 44,2 % dans le groupe D+T+CT et de 35,1 % dans le groupe CT. Les EIG plus fréquents dans le groupe D+T+CT que dans le groupe CT (différence \geq 2 % entre les deux groupes) étaient la pneumonie (10,9 % dans le groupe D+T+CT et 4,8 % dans le groupe CT) et la pyrexie (2,4 % versus 0,3 %).

La proportion de patients ayant signalé des EI qui ont entraîné l'arrêt du traitement était de 22,1 % dans le groupe D+T+CT et de 15,3 % dans le groupe CT. Les arrêts étaient majoritairement dû à une pneumonie (2,4 % dans le groupe D+T+CT et 2,1 % dans le groupe CT), une anémie (1,5 % versus 1,2 %), une insuffisance rénale aiguë (1,2 % versus 0,3 %) et une augmentation de la créatininémie (1,2 % versus 0%).

Au total, 251 décès sont survenus dans le groupe D+T+CT et 285 décès dans le groupe CT. La majorité des décès ont été attribués par l'investigateur à la progression de la maladie : 59,8 % dans le groupe D+T+CT et 73,0 % dans le groupe CT.

Parmi ces décès, 28 patients (8,3 %) sont décédés à la suite d'un EI dans le groupe D+T+CT, et 17 patients (5,0 %) dans le groupe CT.

Tableau 2. Résumé des événements indésirables - population de tolérance (étude POSEIDON)

	Groupe D+T+CT (N = 330) n (%)	Groupe D+CT (N = 334) n (%)	Groupe CT (N = 333) n (%)
EI	321 (97,3)	321 (96,1)	320 (96,1)
EI de grades \geq 3	217 (65,8)	217 (65,0)	202 (60,7)
EI grave (EIG)	146 (44,2)	134 (40,1)	117 (35,1)
EI immuno-médié	111 (33,6)	64 (19,2)	17 (5,1)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	73 (22,1)	68 (20,4)	51 (15,3)
Décès	251 (74,3)	265 (78,4)	285 (84,6)

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Evénements indésirables d'intérêt particulier - population de tolérance (étude POSEIDON)

	Groupe D+T+CT N=330 n (%)		Groupe CT N=333 n (%)	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Pneumopathie	16 (4,8)	4 (1,2)	2 (0,6)	2 (0,6)
Evénements hépatiques	12 (3,6)	5 (1,5)	0	0
Evénements gastro-intestinaux (Diarrhée / colite)	81 (24,5)	12 (3,6)	51 (15,3)	6 (1,8)
Evénements indésirables endocriniens				
Hypothyroïdie	39 (11,8)	0	4 (1,2)	0
Hyperthyroïdie	19 (5,8)	0	2 (0,6)	0
Thyroidite	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Insuffisance surrénale	7 (2,1)	2 (0,6)	0	0
Hypophysite	6 (1,8)	2 (0,6)	0	0
Diabète de type I	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Événements indésirables rénaux	2 (0,6)	0	0	0
Dermatite ou éruption cutanée	89 (27,0)	7 (2,1)	31 (9,3)	2 (0,6)
Evénements indésirables pancréatiques	7 (2,1)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
Myocardite	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Myosite	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,3)	0

A noter que 33,6 % des patients dans le groupe D+T+CT et 5,1 % des patients dans le groupe CT ont rapporté au moins un EI immuno-médié. Des EI immuno-médié de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 10 % des patients du groupe D+T+CT et 1,5 % des patients du groupe CT.

3.3.2 Données issues du PBRER

Le durvalumab est commercialisé depuis le 1^{er} mai 2017 et est approuvé dans le cancer urothélial (dans 12 pays), le CBNPC (dans 80 pays) et le CBPC (dans 73 pays). Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 30 avril 2022 à IMFINZI (durvalumab) était d'environ 76 076 années-patients. Durant le dernier rapport (couvrant la période du 1^{er} mai 2021 au 30 avril 2022), des nouveaux effets indésirables ont été identifiés, la pancréatite et l'encéphalite, entraînant des modifications des sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP.

3.3.3 Données issues du PGR

La dernière version approuvée du plan de gestion de risques (PGR) européen d'IMFINZI (version 4, succession 1) spécifie qu'il n'existe pas à ce jour de risque important identifié, de risque potentiel identifié, ni d'information manquante.

Le résumé des risques du PGR de TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) (version 2, 20/02/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables à médiation immunitaire
Risques importants potentiels	NA
Informations manquantes	NA

Un programme éducatif et une sensibilisation des professionnels de santé sur les symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire ont été instaurés dans le cadre de mesures additionnelles de minimisation des risques. Une carte « patient » a également été élaborée afin d'apporter des informations sur les effets indésirables à médiation immunitaires aux patients.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) s'administrent sous forme de perfusions intraveineuses séparées.

TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) doit être administré à une posologie de 75 mg en une seule dose, en association avec 1 500 mg de IMFINZI (durvalumab) et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles (12 semaines), suivis d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines.

L'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

IMFINZI (durvalumab)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ETUDE AVANZAR NCT05687266	Étude de phase III, en ouvert, randomisée, multicentrique, internationale, évaluant l'efficacité du datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) en association avec le durvalumab et le carboplatine pour le traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC avancé sans altérations génomiques exploitables	Mai 2027

→ Dans d'autres indications

Concernant IMFINZI (durvalumab), plusieurs études sont en cours dans d'autres indications, notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules et dans le cancer bronchique à petites cellules.

Concernant TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab), une étude est en cours dans le cancer bronchique à petites cellules.

4. Discussion

Au total, l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) associée à une chimiothérapie à base de platine a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule dans une étude randomisée, en ouvert (étude POSEIDON) menée chez 1 013 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique non précédemment traités et en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK :

- sur la survie sans progression (critère de jugement secondaire) : $HR_{\text{stratifié}} = 0,72$ ($IC_{95\%}$ [0,600 ; 0,860] ; $p=0,00031$). La médiane de SSP a été de 6,2 mois ($IC_{95\%}$ [5,0 ; 6,5]) dans le groupe D+T+CT versus de 4,8 mois ($IC_{95\%}$ [4,6 ; 5,8]) dans le groupe CT, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 1,4 mois.
- sur la survie globale (critère de jugement secondaire) : $HR_{\text{stratifié}} = 0,77$ ($IC_{95\%}$ [0,650 ; 0,916], $p=0,00304$). La médiane de SG a été de 14,0 mois ($IC_{95\%}$ [11,7 ; 16,1]) dans le groupe D+T+CT versus de 11,7 mois ($IC_{95\%}$ [10,5 ; 13,1]) dans le groupe CT, soit une estimation ponctuelle du gain absolu 2,3 mois.

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

- l'étude a été réalisée en ouvert, ce qui peut être responsable d'un biais de suivi. A noter toutefois que la survie sans progression a été évaluée par un CRI ;
- l'absence de données quant à l'apport de cette association, par rapport au pembrolizumab en monothérapie (pour les patients PD-L1 \geq 50%), et à l'association pembrolizumab + chimiothérapie (quels que soit le PD-L1), qui sont désormais les standards actuels ;
- une différence statistiquement significative est rapportée avec l'association des deux immunothérapies associée à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule mais avec un gain jugé cliniquement modeste ;
- **un profil de toxicité marqué principalement par un surcroît de toxicité** d'EIG (44,2 % dans le groupe D+T+CT et 35,1 % dans le groupe CT), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (22,1% dans le groupe D+T+CT et 15,3% dans le groupe CT) et des EI immuno-médiés (33,6 % dans le groupe D+T+CT et 5,1 % dans le groupe CT ; identifiés comme « risque important » dans le PGR du tréméliumab) ;
- l'impossibilité de préciser la place dans la stratégie thérapeutique de l'association durvalumab-tréméliumab par rapport aux autres immunothérapies disponibles, au regard des faiblesses méthodologiques de la comparaison indirecte et du comparateur de l'étude POSEIDON ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires sur la qualité de vie (étude en ouvert et critère de jugement exploratoire).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

L'association IMFINZI – TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (durvalumab/tréméliumab), en association à une chimiothérapie à base de platine, constitue une alternative en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

Toutefois, compte tenu des données disponibles, la place de cette association (durvalumab/tréméliumab) + chimiothérapie vis-à-vis des standards de traitement actuels (notamment le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 \geq 50%, et pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1) ne peut être déterminée.

La Commission considère que la décision thérapeutique doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce choix devra prendre en compte les résultats d'efficacité et de tolérance de chaque protocole, ainsi que l'état général et le choix du patient. La Commission rappelle que les patients ayant un score ECOG > 1 n'ont pas été inclus dans l'étude.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont :

- Cisplatine ;
- Carboplatine ;
- NAVELBINE (vinorelbine) ;
- GEMZAR (gemcitabine) ;
- TAXOTERE (docetaxel) ;
- TAXOL (paclitaxel) ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) ;
- TECENTRIQ (atezolizumab) ;
- LIBTAYO (cemipilimab) ;
- OPDIVO (nivolumab) en association à YERVOY (ipilimumab) ;
- En cas de CBNPC non épidermoïde : ALIMTA (pémétréxed) et AVASTIN (bevacizumab).

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- L'association IMFINZI – TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (durvalumab/tréméliumab) à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste compte-tenu :

- d'un surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie avec 44 % des patients ayant un événement indésirable grave, 65,8 % de patients avec un événement indésirable de grades ≥ 3 , la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 22% des patients, et la survenue d'événements indésirables d'origine immunologique dont la fréquence est accrue par rapport à une mono-immunothérapie seule,
 - de l'impossibilité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie immunologique associée à une chimiothérapie par rapport à une monothérapie immunologique associée ou non à une chimiothérapie.
- Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment le pembrolizumab (en monothérapie ou associé à une chimiothérapie) qui a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule en termes de survie globale, avec un profil de tolérance acceptable.
- Il s'agit d'une option de traitement de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. Sa place par rapport aux autres alternatives médicamenteuses ne peut être déterminée en l'état actuel du dossier, notamment par rapport au pembrolizumab, compte tenu des limites méthodologiques de la comparaison indirecte fournie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC, en particulier au stade métastatique
- de l'incidence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

L'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) est modéré dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tréméliumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

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

et malgré :

- un comparateur (chimiothérapie) qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation ;
- l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport aux alternatives disponibles et ainsi de préciser sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- du profil de tolérance marqué par un surcroît d'événements indésirables graves (44,2 %) , d'événements indésirables de grades ≥ 3 (65,8%), d'arrêt définitif du traitement lié à un événement indésirable (22,1 %) et EI immuno-médiés (33,6 %) ;
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;

la Commission considère que l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (trémélimumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule, au même titre que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

5.5 Population cible

La population cible de l'association IMFINZI (durvalumab) et TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (trémélimumab) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé, en 2018, à 46 363⁵. Les CBNPC représentent 85% des types histologiques de cancer du poumon, soit 39 409 patients¹.

Selon l'étude KBP-2010-CPHG, 58% des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués au stade métastatique, soit 22 858 patients¹². Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, environ 40% des patients vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique, soit 6 621 patients. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne, est estimé à 29 479 patients.

En 2018, selon les données de l'Institut National du Cancer, la mutation EGFR ou la translocation ALK ont été retrouvées chez respectivement 15% et 2% des patients. Les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou ALK représentent donc 83% des patients atteints de cancer du poumon¹³. En supposant que cette proportion soit identique dans le CBNPC métastatique, cela correspond à 24 468 patients.

La population cible est estimée à environ 24 500 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

¹² Locher C et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013

¹³ INCa – Cancer du poumon : les tests de génétique somatique. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.ecancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique>

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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