



## COMMUNIQUE DE PRESSE DE SYNTHÈSE

### **AMM pour Imfinzi® dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules de stade III non résecable**

Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 19/10/2018 (demande d'admission à l'étude). Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée du 16/03/2018 au 28/10/2018.

#### **Contacts presse**

Anne-Laure Brisseau – LJ COM  
01 45 03 50 36  
[al.brisseau@ljcom.net](mailto:al.brisseau@ljcom.net)

Céline CORTOT – AstraZeneca  
01 41 29 49 44  
[celine.cortot@astrazeneca.com](mailto:celine.cortot@astrazeneca.com)

# Imfinzi®, première immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade III non opérable après chimio-radiothérapie chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 1\%$

Paris, le 5 décembre 2018, AstraZeneca a annoncé le 24 septembre 2018 que la Commission Européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché à Imfinzi® (durvalumab) 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 chimio-radiothérapie à base de platine<sup>1</sup>.

Imfinzi® (durvalumab) est un anticorps monoclonal ciblant des points de contrôle et de régulation du système immunitaire (*immune checkpoint*). Dirigé contre la voie de signalisation PD-1/PD-L1, durvalumab agit en inhibant sélectivement les interactions entre le récepteur PD-L1 présent à la surface des lymphocytes activés et ses ligands PD-L1 et CD80, ce qui permet de contrer les stratégies d'échappement de la tumeur et de lever l'inhibition des réponses immunitaires<sup>2</sup>.

Le feu vert de la Commission européenne fait suite à l'avis favorable émis en juillet 2018 par ce Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament sur la base des résultats de l'étude PACIFIC menée auprès de 713 patients dans 26 pays.

## Données épidémiologiques sur le cancer du poumon



Le cancer du poumon ou cancer bronchique est le cancer le plus fréquent, avec un total de 1,8 million de nouveaux cas et 1,6 million de décès dans le monde. En France, les projections 2017 de l'Institut national du cancer estiment le nombre de nouveaux cas par an à plus de 49 000 et le nombre de décès par an à près de 30 000<sup>3</sup>.

En France, le cancer bronchique est la deuxième tumeur solide la plus fréquente (32 000 cas) et la première cause de décès par cancer chez l'homme (21 000), loin devant le cancer colorectal (9 300) et le cancer de la prostate (8 000)<sup>3</sup>. Si les deux tiers des cas affectent la population masculine, le cancer du poumon progresse fortement chez la femme. Entre 2005 et 2012, son incidence a augmenté de 5,4 % par an en moyenne dans la population féminine tandis que son taux de mortalité a cru en moyenne de 4,6 % par an<sup>3</sup>. Avec plus de 10 000 décès, il est devenu la deuxième cause de décès par cancer chez la femme, juste derrière le cancer du sein (11 800)<sup>3</sup>.

## **Le cancer bronchique non à petites cellules de stade III**

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) constituent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques. Ils représentent environ 85 % des cas de cancers bronchiques, ce qui correspond à 40 000 nouveaux cas par an et 30 000 décès par an<sup>3,4</sup>. On distingue quatre stades de CBNPC qui se différencient en fonction du degré d'extension de la tumeur et de la présence ou non de ganglions dans le médiastin (région de la cage thoracique située entre les deux poumons) :

- le stade I qui correspond à une petite tumeur sans ganglion ;
- le stade II qui correspond à une tumeur un peu plus grosse avec la présence de ganglions près d'un des blocs de poumon (les stades I et II représentent 15 à 30 % des cas) ;
- le stade III qui correspond à une tumeur de grande taille avec la présence de ganglions entre les deux poumons ;
- le stade IV qui correspond à une tumeur métastatique (40 à 55 % des cas)<sup>3,4</sup>.

Les cancers bronchiques non à petites cellules de stade III représentent 20 à 30 % des cas de CBNPC<sup>3,5</sup>. Leur incidence peut être estimée entre 8 300 et 12 500 cas en France en 2017<sup>3</sup>. « *Au niveau des tumeurs de stade III, on distingue les patients opérables et les patients avec tumeur résécable, explique le professeur Françoise Mornex, chef du service de radiothérapie oncologique au centre hospitalier Lyon Sud. Un patient opérable est un patient dont l'anesthésiste juge que l'état de son cœur et de ses poumons lui permet d'être opéré. Un patient avec tumeur résécable, dit "patient résécable" est un patient pour lequel le chirurgien considère qu'il peut enlever la totalité de la tumeur en fonction de sa localisation. Un patient pourra donc être opérable mais "non résécable" si le chirurgien juge que sa tumeur est trop proche du cœur, de l'aorte ou de la trachée. Cette notion de résécabilité va conditionner le traitement ultérieur.* »

## **Évolution de la stratégie de traitement du CBNPC de stade III<sup>4</sup>**

« Le traitement des patients jugés non résécables a évolué au fil du temps et le traitement standard pour un patient en bon état général, pas trop âgé, pas trop fragile et sans co-morbidité consistait à réaliser une CRT concomitante, avec une RCMI à une dose de 60 à 66 Gray et une chimiothérapie à base de sels de platine. » ajoute le Pr Françoise Mornex.

## **L'étude PACIFIC**

L'étude PACIFIC est une étude pivotale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, qui a évalué la survie sans progression et la survie globale sous Imfinzi® chez des patients adultes atteints de CBNPC de stade III non opérable. Les critères secondaires comprenaient la survie globale à 24 mois, le taux de réponse objective, le délai avant décès ou métastase à distance, la survie sans progression à 12 et 18 mois, la durée de la réponse, le profil de tolérance, la qualité de vie, la pharmacocinétique et l'immunogénicité.

Les patients inclus avaient reçu au moins deux cycles de chimio-radiothérapie concomitante, dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude. Ils ont été randomisés selon un rapport 2 : 1, soit un total de 476 patients sous durvalumab et de 237 sous placebo pour recevoir le traitement à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant douze mois maximum ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression confirmée de la maladie. Les inclusions ont été réalisées indépendamment du statut PD-L1 de la tumeur<sup>2</sup>.

### **Données cliniques**

Les résultats de l'étude PACIFIC montrent une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) dans le groupe traité par Imfinzi®. La SSP médiane s'établit à 16,8 mois dans le groupe traité par Imfinzi® contre 5,6 mois pour le groupe sous placebo. Elle atteint 17,8 mois pour les patients dont la tumeur exprimait PD-L1  $\geq 1$  %, soit un gain de plus d'un an en médiane de survie sans progression versus placebo. Pour cette population, le risque de décès est réduit de 47% par rapport au placebo<sup>2</sup>.

La survie globale s'établit à 29,1 mois dans le bras placebo et n'a pas encore été atteinte dans le bras Imfinzi®<sup>2</sup>.

### **Données de tolérance**

Les données de tolérance montrent un profil conforme à celui attendu pour une immunothérapie. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20$  %) observés dans l'étude sont la toux (40,2 % bras Imfinzi®/30,3 % bras placebo), les infections des voies respiratoires supérieures (26,1 % bras Imfinzi®/11,5 % bras placebo) et éruption cutanée (21,7 % bras Imfinzi®/12 % bras placebo), les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents étant la pneumonie (6,5% bras Imfinzi®/5,6 % bras placebo)<sup>2</sup>.

L'incidence globale des effets indésirables de grade 3 ou 4 était de 12,8 % dans le bras IMFINZI® versus 9,8 % pour le placebo.

### ***Place d'Imfinzi® dans la prise en charge***

*« Les rechutes sont nombreuses dans les six mois à un an qui suivent la fin d'une chimio-radiothérapie concomitante. Comment alors protéger le patient de ces récurrences ? La toxicité de la chimiothérapie au long cours ne permet pas de la poursuivre après la radiothérapie. Les résultats de l'étude PACIFIC démontrent que l'addition de l'immunothérapie après la phase CRT retarde de près d'un an le moment moyen de la récurrence et se traduit par un bénéfice de survie global. Les chiffres à 18 mois montrent un gain de survie de 10%. C'est un changement de paradigme dans la prise en charge du CBNPC de stade III. La CRT reste le cœur du traitement mais l'étude PACIFIC montre que l'addition de l'immunothérapie après cette première phase change complètement l'évolution de la maladie », explique Nicolas Girard, pneumologue spécialisé en oncologie thoracique à l'Institut Curie.*

Cette nouvelle stratégie a été adoptée rapidement et il y a eu près de 2000 patients traités à ce jour dans le cadre de programmes d'accès précoce international et plus de 600 patients dans le cadre de l'ATU nominative et de cohorte en France. Pour Françoise Mornex, *« les résultats parlent d'eux-mêmes. L'étude PACIFIC montre que l'intégration de l'immunothérapie constitue un véritable changement. Elle améliore la survie globale à 2 ans qui passe de 55 % dans le bras placebo à 66% dans le bras Imfinzi®. Cette immunothérapie de consolidation est une vraie évolution. Il a suffi de cette seule étude pour changer nos pratiques, le changement est tel que nous souhaitons le proposer à tous nos patients éligibles. »*

## Références

<sup>1</sup><http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1322.htm>

<sup>2</sup>Résumé des Caractéristiques du Produit Imfinzi®

<sup>3</sup> Les cancers en France/Edition 2017. Institut National du Cancer. Juin 2018 – ([https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/) )

<sup>4</sup> Recommandations professionnelles. Cancer du poumon. Prise en charge thérapeutique du cancer des poumons non à petites cellules. Institut National du Cancer. Septembre 2010.

<sup>5</sup> Fournel P et al. Quelle est la meilleure séquence thérapeutique pour les CBNPC non opérables ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2017 ; 9(3) : 190-201.

<sup>4</sup> Cancer bronchique non à petites cellules – Référentiel national de RCP. Institut National du Cancer. Mars 2015. (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP>)

<sup>5</sup> Andrew M. Intlekofer and Craig B. Thompson. At the Bench: Preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy. *Journal of Leukocyte Biology* Vol.94, No.1 , pp:25-39, May, 2017.

<sup>6</sup> Topalian et al. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell* 27, April 13, 2015.

<sup>7</sup> Ira Mellman, George Coukos, and Glenn Dranoff. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480(7378): 480–489. doi:10.1038/nature10673 ref 6

<sup>8</sup> Matthew Vanneman and Glenn Dranoff. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*. Vol.12, pp 237-251, April 2012.

<sup>9</sup>Daly ME et al. Clinical trials integrating immunotherapy and radiation for non-small-cell-lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (12) : 1865-93.

<sup>12</sup><https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm597248.htm>

## ASTRAZENECA EN ONCOLOGIE

Selon l'OMS<sup>i</sup>, les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. En 2015, 8,8 millions de personnes sont décédées d'un cancer. Deuxième cause de décès dans le monde actuellement, le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies.

Partout dans le monde, les scientifiques continuent de repousser les frontières de notre compréhension des mécanismes qui prévalent à la survenue d'un cancer ; les stratégies thérapeutiques actuelles en oncologie ne couvrent qu'une partie des besoins médicaux.

Depuis plus de quarante ans, AstraZeneca est engagé dans cette lutte contre le cancer et contribue par ses différents programmes scientifiques à faire progresser la recherche en oncologie pour apporter des médicaments qui améliorent la prise en charge des patients.

Quatre approches à la pointe de la science définissent le portefeuille de molécules en développement et de médicaments d'AstraZeneca en oncologie :

- Activer le système immunitaire des tumeurs, l'immuno-oncologie : c'est-à-dire rétablir la capacité du système immunitaire à reconnaître et à éliminer les cellules tumorales, en même temps qu'activer la mémoire des cellules immunitaires afin de limiter les récurrences.
- Cibler les mécanismes de prolifération et de résistance des cellules cancéreuses : c'est une thérapie ciblée qui agit sur les voies de signalisation cellulaire qui vont activer les mécanismes de duplication des cellules tumorales ou ceux qui vont induire une résistance aux traitements.
- Cibler les mécanismes de réponse à un défaut de voies de réparation de l'ADN : il s'agit dans cette approche de tirer parti des défauts des voies de réparation de l'ADN tumoral pour éliminer les cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines.
- Utiliser la technologie des anticorps monoclonaux pour délivrer des médicaments anti-cancéreux.

66 projets sont en développement clinique : 37 en phase 1, 16 en phase 2, 13 en phase 3 et 15 concernent des molécules commercialisées pour de nouvelles indications.<sup>ii</sup>

En France, AstraZeneca conduit 156 programmes de développement clinique en oncologie (soit 63 essais cliniques, 7 études en vie réelle, 86 ESRs) et a conclu de nombreux partenariats de recherche fondamentale et translationnelle avec la recherche académique française, au premier titre celui liant l'Inserm et MedImmune depuis 2011 sur des projets de recherche fondamentale.

AstraZeneca France est partie prenante de deux projets de Recherche Hospitalo-Universitaire dans le domaine du cancer du poumon, un axe de développement majeur d'AstraZeneca qui ambitionne de devenir leader dans la mise à disposition de médicaments innovants contre cette maladie.

Dans le domaine de la médecine de précision, AstraZeneca participe à trois programmes majeurs :

- SAFIR 02 : étude dans le domaine des cancers du poumon et du sein avec cinq plateformes biologiques impliquant l'Institut Curie, Gustave Roussy, le Centre Léon-Bérard, l'Institut Bergonié, l'Institut de Cancérologie de l'Ouest ;

- AcSé ESMART : programme en oncologie pédiatrique (300 enfants) en partenariat avec Gustave Roussy et auquel contribuent l'INCA, la Fondation ARC et l'association de patients Imagine for Margo ;
- MultiSarc dans le domaine du sarcome avec l'Inserm.

En recherche fondamentale, en 2010 a été signé puis renouvelé en 2014 un contrat entre AstraZeneca/MedImmune et Inserm/Inserm Transfert pour conduire 11 projets de recherche en oncologie, maladies respiratoires et inflammatoires, maladies auto-immunes et immuno-oncologie.

---

<sup>i</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>

<sup>ii</sup> <https://www.astrazeneca.com/our-science/pipeline.html>