

N/Réf. : CIS 6 369 095 6

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

« IMFINZI® 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion »

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

Date du dépôt de la demande : 18 mai 2022, compléments le 1^{er} juin 2022, 3 juin 2022 et le 16 août 2022

Nom du demandeur : **Astra Zeneca**

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

DCI/nom de code : durvalumab

Indication thérapeutique revendiquée :

IMFINZI® est indiqué en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires à un stade avancé ou métastatique

Avis de l'ANSM :

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

« En association à une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique.»

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

Date :

Signature :

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

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

IMFINZI dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, octroyée le 21 septembre 2018, dans les indications :

- 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.

- en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE).

Le durvalumab est en cours d'évaluation au niveau européen dans le cadre d'une demande d'extension d'indication dans une indication identique à cette demande d'accès précoce.

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

Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

Au plan clinique :

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont des tumeurs rares dont l'incidence annuelle en France était estimée à environ 4 000 nouveaux cas par an. Ils représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers, environ 2% des cancers digestifs et 10-15% des cancers primitifs du foie rapportés en France. Ces cancers sont le plus souvent diagnostiqués tardivement à un stade avancé car ils sont généralement pauci symptomatiques au stade précoce, et leurs symptômes restent peu spécifiques et hétérogènes même lorsque la maladie progresse.

La chirurgie est le seul traitement curatif des CVB, mais une minorité de patients (20 à 40%) se présente à un stade non résécable. Pour les patients en situation non résécable, le traitement systémique de première intention est la chimiothérapie à base de platine (cisplatine ou oxaliplatine) en association avec la gemcitabine. Les traitements de deuxième ligne sont peu nombreux et d'une efficacité modeste. Le pemigatinib a été approuvé en 2021 en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure ce qui ne représente qu'une minorité des patients atteints de CVB avancé.

Au stade avancé, les CVB sont parmi les cancers solides avec le pronostic le plus sombre, et sont associés à une survie à 1 an, 3 ans et 5 ans respectivement de 25%, 10% et 7%. Par ailleurs, la survie des patients a très peu évolué depuis 30 ans, du fait d'un manque de nouvelles thérapeutiques dans cette pathologie, dans laquelle les patients sont majoritairement traités par chimiothérapie conventionnelle palliative au stade avancé.

En l'état actuel des connaissances, le nombre estimé de patients par an à traiter dans l'indication revendiquée est d'environ 2130.

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues de l'étude pivotale TOPAZ-1. Il s'agit d'une étude de phase III, internationale, multicentrique, contrôlée par placebo, randomisée et en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du durvalumab en ajout de la chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine (D+GC), par rapport à la chimiothérapie gemcitabine-cisplatine + placebo (G+C+PBO), chez des patients naïfs de traitement atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou

métastatique confirmé histologiquement. Les patients ayant développé une maladie récurrente > 6 mois après la chirurgie et/ou la fin d'un traitement adjuvant étaient éligibles et ceux qui étaient atteints d'un carcinome ampillaire étaient exclus.

A noter qu'après un maximum de 8 cycles, la chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine était arrêtée dans les deux groupes mais les traitements par durvalumab et le placebo étaient maintenus jusqu'à progression.

Le statut de la maladie et la localisation de la tumeur primitive étaient les critères de stratification de la randomisation. Au total, 685 patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir un placebo (n=344) ou Imfinzi (n= 341):

Dans le bras1 : IMFINZI 1500 mg a été administré au Jour 1+ gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² (chacun administré aux Jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivis de IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Dans le bras 2 : un placebo a été administré au Jour 1+ gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² (chacun administré aux Jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivis d'un placebo toutes les 4 semaines tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (SG), le critère secondaire était la survie sans progression (SSP). Les autres critères d'évaluation secondaires étaient le taux de réponse objectif (TRO), la durée de réponse (DdR) et les patients reported outcome (PRO). La SSP, le TRO et la DdR ont été évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

A la date de la première analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off : **11/08/2021**), correspondant à un suivi médian de 13,7 mois dans le groupe D+GC et de 12,6 mois dans le groupe GC + PBO, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) ont fait l'objet d'un test formel. La maturité était de 62 % pour la SG et de 84 % pour la SSP.

- SG [HR = 0,80, (IC à 95 % : 0,66, 0,97), p = 0,021]
- SSP [HR = 0,75, (IC à 95 % : 0,63, 0,89), p = 0,001]

Tableau 1 : Synthèse des données d'efficacité issues de l'étude TOPAZ-1 (en date du 11/08/2021)

	IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (n = 341)	Placebo + gemcitabine et cisplatine (n = 344)
SG		
Nombre de décès (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Médiane (mois) (IC à 95 %)^a	12,8 (11,1, 14)	11,5 (10,1, 12,5)
HR (IC à 95 %)	0,80 (0,66, 0,97)	
Valeur de p ^b	0,021	
SSP		
Nombre d'événements (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)^a	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)
HR (IC à 95 %) ^b	0,75 (0,63, 0,89)	
Valeur de p ^b	0,001	
TRO^c	91 (26,7)	64 (18,7)
Réponse complète, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Réponse partielle, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
Odds ratio (IC à 95 %)	1,60 (1,11, 2,31)	
DdR		
DdR médiane (mois) (IC à 95 %)^a	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

Mise à jour de la survie globale (gel de la base : 25/02/2022)

A la date du 25/02/2022, correspondant à un suivi médian de 19,9 mois dans le groupe D+GC et de 18,7 mois dans le groupe GC + PBO, un total de 248 décès a été rapporté dans le groupe D+GC (72,7 %) et 279 dans le groupe GC + PBO (81,1 %).

Tolérance générale

Le profil de tolérance du durvalumab en ajout de la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine puis en monothérapie, est essentiellement caractérisé par des effets indésirables hématologiques (anémie : 48,2% vs 44,7% ; neutropénie : 31,7% vs 29,8%) et gastro-intestinaux (nausées : 40,2% vs 34,2% ; constipation : 32,0% vs 28,9%), également retrouvés avec la chimiothérapie + placebo.

Comme attendu, les effets indésirables immuno-médiés ont été plus fréquents dans le groupe D+GC (12,7%) que dans le groupe du groupe GC + PBO (4,7%). Toutefois, ils ont été majoritairement de grades ≤ 2 (2,4% vs 1,5% de grade 3-4) et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement (0,9% vs 1,2%).

Les événements indésirables ayant conduit au décès du patient : 3,6% vs 4,1% avec 2 décès jugés possiblement reliés au traitement dans le groupe D+GC (accident vasculaire cérébral ischémique et insuffisance hépatique) et 1 dans le groupe GC + PBO (polymyosite).

Au total, l'étude pivotale TOPAZ-1 a atteint son objectif puisqu'il est observé une réduction statistiquement significative du risque de décès de 20% (HR= 0,80 ; IC_{97%} [0,64 ; 0,99] ; p=0,021) chez les patients atteints d'un CVB non résécable lorsque le durvalumab est ajouté à la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine puis poursuivie en monothérapie en situation de maintenance. Lors de l'analyse intermédiaire, la médiane de survie globale a été de 12,8 mois dans le groupe D+GC et de 11,5 mois dans le groupe GC + PBO, soit un gain en valeur absolue de 1,3 mois en faveur du groupe D+GC.

Après un suivi médian de 19,9 mois, ce gain en valeur absolue est de 1,2 mois en faveur du groupe D+GC, puisque la médiane de survie globale est de 12,9 mois dans le groupe D+GC versus 11,3 mois dans le groupe GC+PBO. Chez les patients atteints d'un CVB non résécable, l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie utilisée en première ligne de traitement (cisplatine-gemcitabine) apporte un bénéfice de survie modeste (< 2 mois).

Toutefois, en l'état actuel des connaissances, ce bénéfice même minime pourrait être interprété comme un avantage clinique pour ces patients en situation d'impasse thérapeutique et pour lesquels le pronostic est aussi sombre. Des analyses complémentaires, notamment sur des bio marqueurs associés à une réponse à l'immunothérapie, permettront à l'avenir de mieux cibler les sous populations tirant le maximum de bénéfice clinique de l'ajout de durvalumab à la chimiothérapie.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «IMFINZI » dans l'indication thérapeutique :

« En association à une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.