

Décision n°2022.0308/DC/SEM du 22 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 22 septembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité IMFINZI, reçue le 18 mai 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressés le 30 mai 2022 et 1^{er} juin 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 1^{er} juin 2022 et 3 juin 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 juin 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 8 septembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 14 septembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament IMFINZI, dans l'indication « 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 ».

Le laboratoire ASTRAZENECA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « 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 non résécable ou métastatique » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où le diagnostic du cancer des voies biliaires est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie, et dont le pronostic est sombre.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression a été démontrée avec IMFINZI (durvalumab) associé à la chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine par rapport à la chimiothérapie gemcitabine/cisplatine + placebo, avec une tolérance acceptable.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge en première ligne du cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Le plan de développement est adapté et il comble un besoin thérapeutique insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

du laboratoire ASTRAZENECA

dans l'indication « 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 non résécable ou métastatique ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 22 septembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****durvalumab
IMFINZI 50 mg/ml,****solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022**

- Cancer des voies biliaires
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : 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 non résécable ou métastatique.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	16
6.	Recommandation de la Commission	17
7.	Informations administratives et réglementaires	18

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM d'IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion (durvalumab) dans l'indication « *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* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80. Ce blocage sélectif augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.

IMFINZI (durvalumab) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes en date du 6 avril 2022, dans une indication plus large, à savoir « *en association avec une chimiothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires à un stade avancé ou métastatique* ».

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication « *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 non résécable ou métastatique* » en date du 08/09/2022.

IMFINZI (durvalumab) a par ailleurs l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, et 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).

IMFINZI (durvalumab) fait l'objet d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) dans l'indication du « *traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé 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 ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu)* ». Ce CPC a été octroyé le 22 décembre 2020 (sous la forme en vigueur à l'époque d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)) et a débuté le 08 mai 2021.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« IMFINZI (durvalumab) 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 non résécable ou métastatique. »

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

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)^{1,2}.

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)^{3,4}.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les cancers des voies biliaires ou cholangiocarcinomes peuvent être subdivisés en 3 sous-groupes de facteurs de risque, de présentation et de pronostic différents : les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (péri-hilaires et distaux) et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire. Le cancer des voies biliaires^{5,6,7} est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques⁸ et 1 328 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques⁹.

Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intra-

¹ AMM du 21/09/2018

² Avis de la Commission de la Transparence en date du 6 février 2019 : service médical rendu (SMR) important, amélioration du service médical rendu (ASMR) 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%.

³ AMM du 27/08/2020

⁴ Avis de la Commission de la Transparence en date du 10 mars 2021 : SMR important, ASMR IV comme TECENTRIQ (atezolizumab) par rapport à la chimiothérapie seule, en 1ère ligne de traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu

⁵ Malka D, Bernardini D, Boudjema K, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Décembre 2019.

⁶ Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. Gastroenterology. 2013 December; 145(6).

⁷ Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. Clinical Liver Disease, Vol 17, N°4, avril 2021.

⁸ 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. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PEMAZYRE en date du 21 juillet 2021. Disponible sur : file:///C:/Users/jbousse/Downloads/CT-19165_PEMAZYRE_PIC_INS_AvisDef_CT19165.pdf

hépatique¹⁰. Selon l'*American Joint Committee on Cancer*, le taux de survie à 5 ans est de 50 % pour le stade I, 30 % pour le stade II, 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV⁹. Au stade avancé, stade auquel ils sont le plus souvent diagnostiqués, les cancers des voies biliaires sont incurables et engagent le pronostic vital à très court terme¹¹. Aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois^{5,11,12,13}.

La majorité des patients atteints de cholangiocarcinome (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic, et le taux de récurrence est élevé chez le faible nombre de patients pouvant subir une chirurgie potentiellement curative.

L'incidence de ces cancers augmente continuellement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme. Il existe une prédominance masculine (sexe-ratio de 2).

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires repose sur des recommandations :

- françaises : le thésaurus national de cancérologie digestive sur les cancers des voies biliaires de 2019⁵ ;
- européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2016¹⁴ ;
- internationales du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2022¹⁵.

Le seul traitement curatif des cancers des voies biliaires est la résection chirurgicale. Toutefois, seulement 10 à 40% des patients ayant un cholangiocarcinome peuvent en bénéficier au moment du diagnostic¹⁶. Pour la plupart des patients, diagnostiqués à un stade avancé, la prise en charge consiste en une chimiothérapie à visée palliative en cas d'inéligibilité à la chirurgie. Le choix de la chimiothérapie dépend notamment de l'état général du patient et de l'existence ou non de métastases.

¹⁰ SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

¹¹ SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>.

¹² Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future Prospects. *Cancer Management and Research* 2019;11 379–388.

¹³ Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28; 14(20): 3224–3230.

¹⁴ Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hepatobiliary Cancers. Version 1.2022. Mars 2022.

¹⁵ A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients with First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1), Clinical study report 21/02/2022

¹⁶ SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de IMFINZI (durvalumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique.

4.2.2.1 Médicaments

Au stade métastatique, le traitement de 1^{ère} ligne est une chimiothérapie palliative par gemcitabine et cisplatine, selon l'indice de performance ECOG/OMS :

- 0-1 : protocole CISGEM (grade A) : cisplatine 25 mg/m² suivi par gemcitabine 1000 mg/m², aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
- 2 : gemcitabine en monothérapie (ou CISGEM) (grade B)
- 3-4 : soins de support exclusifs (accord d'experts).

Les options suivantes peuvent être proposées aux patients ayant une contre-indication^{17,18} :

- Protocole GEMOX si cisplatine est contre-indiqué ;
- Protocole CAPOX si gemcitabine est contre-indiquée ;
- Gemcitabine si les platines sont contre-indiqués.

Aucun de ces traitements recommandés en première ligne ne dispose d'une AMM pour le traitement des cancers des voies biliaires.

PEMAZYRE (pemigatinib)¹⁹ et KEYTRUDA (pembrolizumab) disposent d'une AMM pour le traitement des cancers des voies biliaires en seconde ligne.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, les traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent être discutés.

Pour le cholangiocarcinome intrahépatique uniquement, THERASPHERE²⁰, dispositif médical composé de microsphères en verre, biocompatibles, contenant de l'yttrium-90, un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans aucune émission gamma primaire, est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou radioembolisation, aussi appelée « curiethérapie » qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur, sans toutefois causer d'occlusion artérielle.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication retenue par la CNEDIMTS	Date de l'avis de la CNEDIMTS	Ser- vice at- tendu (SA)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
-----------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	-------------------	--------------------

¹⁷ Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. Cancer. 2015 Sep 15;121(18):3290–7.

¹⁸ Malka D, Bernardini D, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Coriat R, de Baère T, et al. "Cancer des voies Biliaires". Thésaurus National de Cancérologie Digestive. [Internet]. 2019. Available from: <http://www.tncd.org>

¹⁹ Avis du 21/07/2021 : SMR faible dans le sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. ASMR V.

²⁰ Valle JW, Lamarca A, Goyal L et al, New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers Cancer Discov 2017;7:943-62.

THERASPHERE (Microsphères d'Yttrium-90) Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)	Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récidive après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant : • Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ; • Une absence de diffusion extra-hépatique ; • Une charge tumorale $<50\%$ et un score Child-Pugh A-B.	28/01/2020	Suffisant (avec un ISP)	Amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.	Oui
	En deuxième ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intra-hépatiques, réfractaires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récidive après résection, sans association, chez des patients présentant : • Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) ; • Une charge tumorale $\leq 25\%$ et bilirubinémie ≤ 2 mg/dL.	28/01/2020	Insuffisant	-	Non

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à IMFINZI (durvalumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication pour laquelle l'ANSM a conclu à une efficacité et à une sécurité fortement présumées.

4.2.3 Traitements appropriés

L'association gemcitabine/cisplatine ne dispose pas d'une AMM dans les cancers des voies biliaires au stade avancé en première ligne de traitement. Les données cliniques à l'appui de son utilisation reposent sur les résultats de l'étude de phase III ABC-02²¹ qui ont mis en évidence une amélioration de la survie globale avec l'association de la gemcitabine au cisplatine par rapport à la gemcitabine seule, avec une médiane de survie globale de 11,7 mois dans le groupe gemcitabine/cisplatine versus 8,1 mois dans le groupe gemcitabine seule (RR = 0,64 ; IC95% [0,52 ; 0,80], $p < 0,0010$). Par ailleurs, l'étude (TOPAZ-1) de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, détaillée au paragraphe 4.5.2, a démontré une supériorité en termes de survie globale du durvalumab associé à la chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine par rapport à la chimiothérapie gemcitabine/cisplatine + placebo (HR= 0,80 ; IC97% [0,64 ; 0,99] ; $p=0,021$), ainsi qu'une supériorité en termes de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) (HR=0,75 ; IC95,19% [0,63 ; 0,89] ; $p < 0,001$).

²¹ Perysinakis, I. Margaritis, G. Kouraklis. Ampullary cancer—a separate clinical entity? Histopathology, 64 (2014), pp. 759-768.

Le dispositif médical THERASPHERE (Microsphères d'Yttrium-90) a une indication dans le traitement palliatif, limitée aux cholangiocarcinomes intrahépatiques non préalablement traités, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, ses modalités d'utilisation nécessitent une planification importante. Il est réservé à des équipes pluridisciplinaire comprenant : un médecin nucléaire, un radiologue interventionnel ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, un radio-physicien et un radiopharmacien et doit être réalisé dans des centres disposant de l'infrastructure suffisante pour être autorisés par l'Autorité de Sécurité Nucléaire à réaliser des activités de radiothérapie interne.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a conclu à une efficacité et à une sécurité fortement présumées.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 08/09/2022 que l'efficacité et la sécurité de IMFINZI (durvalumab), sont fortement présumées dans l'indication « 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 non résécable ou métastatique ».

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

IMFINZI (durvalumab) en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après), en première ligne du cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique, indication pour laquelle le besoin médical est partiellement couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

4.5.2 Données disponibles

La demande s'appuie sur une étude de phase III (TOPAZ-1) de supériorité du durvalumab en ajout de la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine (D+GC) puis en monothérapie, par rapport à la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine + placebo (GC + placebo), en termes de survie globale, chez des patients non précédemment traités pour un cancer des voies biliaires au stade localement avancé non résécable, récurrent ou métastatique.

4.5.2.1 Efficacité

Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.
Principaux critères d'inclusion	Patients âgés de 18 ans ou plus ;

	Adénocarcinome des voies biliaires, y compris cholangiocarcinome (intrahépatique ou extrahépatique) et carcinome de la vésicule biliaire ; Non résécable au stade localement avancé, ou métastatique ; Maladie non précédemment traitée si non résécable ou métastatique d'emblée ; Score de performance ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion ; Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1 à l'inclusion.
Schéma de l'étude	Population de l'étude - Cancers des voies biliaires localement avancé ou métastatique (CCIH, CCEH et TVB) - Récurrence > 6 mois après une chirurgie à visée curative^a - Récurrence > 6 mois depuis le dernier cycle de traitement adjuvant^a - Bilirubine ≤ 2,0 LSN - ECOG 0 ou 1 - Carcinome de l'ampoule de Vater exclus Stratification - statut de la maladie (non résécable d'emblée versus récurrent) - site tumoral primitif (CCIH, CCEH et TVB) Groupe A Gem/Cis^b + durvalumab 1500 mg jusqu'à 8 cycles → durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression Groupe B Gem/Cis^b + placebo jusqu'à 8 cycles → Placebo toutes les 4 semaines jusqu'à progression Critère principal SG Critères secondaires SSP TRO DdR PROs PK/ADA PD-L1 a : les patients avec une récurrence > 6 mois après une chirurgie à visée curative sans traitement adjuvant ou > 6 mois depuis le dernier cycle de traitement adjuvant b : cisplatine (25 mg/m²) et gemcitabine (1000 mg/m²), chacun administré aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours ADA Anti-drug antibody; CCEH : cholangiocarcinome extrahépatique; CCIH : cholangiocarcinome intrahépatique; DdR Durée de réponse; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; Gem/Cis Gemcitabine plus cisplatine; PD-L1 Programmed cell death ligand-1; PK Pharmacocinétique; PRO Patient reported outcome; SG Survie globale; SSP Survie sans progression; TRO Taux de réponse objective; TVB : tumeur de la vésicule biliaire LSN Limite supérieure de la normale Un suivi long terme après l'analyse finale est prévu et sera maintenu jusqu'à ce que ≤ 20% des patients continuent dans l'étude ou jusqu'à un maximum de 3 ans.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir : Groupe D+GC : durvalumab 1500 mg en perfusion I.V. toutes les 3 semaines, en ajout au cisplatine 25 mg/m² et à la gemcitabine 1000 mg/m² (administrés aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 8 cycles maximum, suivi du durvalumab 1500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines. Groupe GC + placebo : placebo en perfusion I.V. toutes les 3 semaines, en ajout au cisplatine 25 mg/m² et à la gemcitabine 1000 mg/m² (administrés aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 8 cycles maximum, suivi du placebo seul toutes les 4 semaines. La randomisation a été stratifiée selon le statut de la maladie (non résécable d'emblée versus récurrent) et le site tumoral primitif (cholangiocarcinome intrahépatique versus cholangiocarcinome extrahépatique versus tumeur de la vésicule biliaire).
Critère de jugement principal	Survie globale (SG), définie par le délai entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause (Population FAS).
Critères de jugement secondaires	Critère de jugement secondaire hiérarchisé (Population FAS) : survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur et définie par le délai entre la randomisation et la progression objective selon les critères RECIST1.1 ou le décès quel qu'en soit la cause.

	Critères de jugement secondaires exploratoires (Population FAS) : – Taux de réponse objective (TRO), évalué par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, et défini par le pourcentage de patients ayant au moins une visite avec une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) ; – Durée de réponse (DR), évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, et définie comme le délai entre l'obtention de la 1ère réponse confirmée et l'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient quelle qu'en soit la cause ; – Qualité de vie évaluée par les questionnaires EORTC-QLQ C30 et EORTC QLQ-BIL21. – Tolérance
--	--

Résultats

L'analyse à l'extraction de base du 11/08/2021 constituait initialement l'analyse intermédiaire de la SG. Compte tenu de la supériorité du D+GC démontrée par rapport au GC + placebo, celle-ci a été considérée comme l'analyse finale sur le critère de jugement principal (SG).

Effectifs

685 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :

- groupe D+GC : n=341 patients
- groupe GC + placebo : n= 344 patients.

5 patients n'ont pas reçu le traitement (4 patients décédés avant son instauration et retrait du consentement d'un patient).

La durée médiane de suivi était de 13,7 mois dans le groupe D+GC versus 12,6 mois dans le groupe GC + placebo. La proportion de patients toujours en cours de traitement au moment de l'analyse était de 18,6% dans le groupe D+GC versus 5,8% dans le groupe GC + placebo.

Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression radiologique de la maladie (56,2% dans le groupe D+GC et 69,6% dans le groupe GC + placebo).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 64 ans [Min : 20 - Max : 85 ans], avec 46,7% des patients âgés de 65 ans ou plus. Le cholangiocarcinome intra hépatique était l'entité la plus fréquente (57,1%) suivi par la tumeur de la vésicule biliaire (24,7%) puis par le cholangiocarcinome extra hépatique (18,2%). La majorité (80,3%) des patients avait une tumeur non résécable d'emblée et 19,7% étaient en rechute. Le délai médian entre la progression de la maladie la plus récente et la randomisation était de 15 jours. Une atteinte ganglionnaire concernait 51,7% des patients, une atteinte hépatique chez 42,8% des patients et des métastases osseuses chez 7,3% des patients.

Les traitements systémiques antérieurs du cancer des voies biliaires comprenaient une chimiothérapie cytotoxique adjuvante (7,6% des patients) et une radiothérapie (2,8%). 27,2% des patients avaient subi antérieurement des interventions chirurgicales pour le cancer des voies biliaires (à visée curative pour 19,1% et à visée non curative pour 8,0%).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population FAS)

	D + GC N=341	GC + placebo N=344	Total N=685
Age, ans			
Médiane (Min-Max)	64 (20-84)	64 (31-85)	64 (20-85)

< 65 ans, n (%)	181 (53,1)	184 (53,5)	365 (53,3)
65 à < 75 ans, n (%)	122 (35,8)	114 (33,1)	236 (34,5)
≥ 75 ans, n (%)	38 (11,1)	46 (13,4)	84 (12,3)
Sexe, n (%)			
Femme	172 (50,4)	168 (48,8)	340 (49,6)
Homme	169 (49,6)	176 (51,2)	345 (50,4)
Site tumoral primitif, n (%)			
Cholangiocarcinome intra hépatique	194 (56,9)	197 (57,3)	391 (57,1)
Cholangiocarcinome extra hépatique	62 (18,2)	63 (18,3)	125 (18,2)
Tumeur de la vésicule biliaire	85 (24,9)	84 (24,4)	169 (24,7)
Statut de la maladie (selon IVRS), n (%)			
Non résécable d'emblée	274 (80,4)	276 (80,2)	550 (80,3)
Récurrent	67 (19,6)	68 (19,8)	135 (19,7)
Stade de la maladie, n (%)			
Localement avancé uniquement	38 (11,1)	57 (16,6)	95 (13,9)
Métastatique	303 (88,9)	286 (83,1)	589 (86,0)
Score ECOG, n (%)			
0	173 (50,7)	163 (47,4)	336 (49,1)
1	168 (49,3)	181 (52,6)	349 (50,9)
Statut virologique			
Absence d'hépatite virale	187 (54,8)	174 (50,6)	361 (52,7)
Toute hépatite virale B	69 (20,2)	81 (23,5)	150 (21,9)
Antécédent d'hépatite C	8 (2,3)	10 (2,9)	18 (2,6)
Manquant	82 (24,0)	83 (24,1)	165 (24,1)
Statut PD-L1			
Elevé (TIP ≥ 1%)	197 (57,8)	205 (59,6)	402 (58,7)
Faible/négatif (TIP < 1%)	103 (30,2)	103 (29,9)	206 (30,1)
Manquant	41 (12,0)	36 (10,5)	77 (11,2)

Résultats sur le critère de jugement principal : survie globale évaluée par l'investigateur (Population FAS)

Après un suivi médian de 13,7 mois dans le groupe D+GC et de 12,6 mois dans le groupe GC + placebo, un total de 424 décès a été rapporté (soit une maturité des résultats de survie globale de 61,9%) sur les 496 décès attendus : 198 dans le groupe D+GC (58,1%) versus 226 dans le groupe GC + placebo (65,7%).

La supériorité de D+GC a été démontrée en termes de survie globale avec une réduction statistiquement significative du risque de décès de 20% par rapport à GC + placebo (HR= 0,80 ; IC97% [0,64 ; 0,99] ; p=0,02122). La médiane de survie globale a été de 12,8 mois IC95% [11,1 ; 14,0] dans

²² Significatif au seuil défini <0,03 selon la procédure de dépense de l'alpha de Lan-De Mets

le groupe D+GC versus 11,5 mois IC95% [10,1 ; 12,5] dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,3 mois en faveur du groupe D+GC.

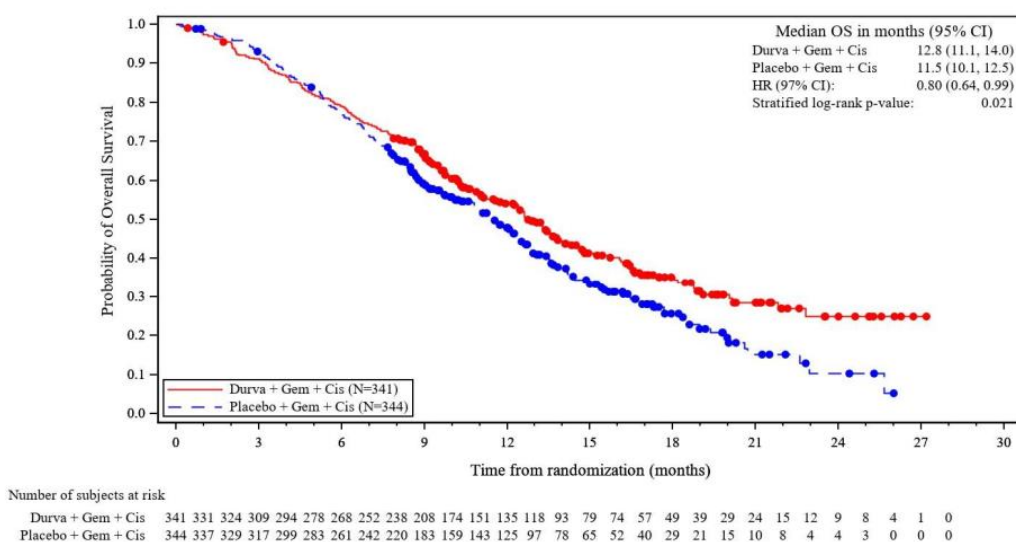
Compte tenu de la différence statistiquement significative ($p < \text{seuil prédéfini } 0,03$), cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse finale de la survie globale pour le groupe D+GC versus GC + placebo.

Tableau 2 : Résultats sur les pourcentages de survie globale en population FAS

	D + GC N=341	GC + placebo N=344
Pourcentages de survie à :		
12 mois% [IC95%]	54,1 [48,4 ; 59,4]	48,0 [42,4 ; 53,4]
18 mois% [IC95%]	35,1 [29,1 ; 41,2]	25,6 [19,9 ; 31,7]
24 mois% [IC95%]	24,9 [17,9 ; 32,5]	10,4 [4,7 ; 18,8]

L'analyse selon la méthode de Kaplan Meier a montré des courbes similaires pour les deux groupes jusqu'à 6 mois de suivi, celles-ci se séparant ensuite en faveur de D+GC.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de survie globale en population FAS à l'extraction de base du 11/08/2021 - Étude TOPAZ-1



Plusieurs analyses de sensibilité prévues au protocole ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Les résultats de plusieurs analyses en sous-groupes prévues au protocole sont exploratoires, l'étude n'ayant pas été construite pour conclure sur les différents sous-groupes. Les résultats selon le facteur de stratification (D+GC vs GC + placebo ; exprimé en taux de décès) ont montré :

- non résécable d'emblée (64,2% vs 69,5% ; HR=0,84 ; IC95% [0,69 ; 1,03]) versus récurrent (32,8% vs 50,0% ; HR=0,56 ; IC95% [0,32 ; 0,96]) ;
- le site tumoral primitif :
 - cholangiocarcinome intra hépatique : 55,3% vs 65,3% ; HR=0,76 ; IC95% [0,58 ; 0,98]
 - cholangiocarcinome extra hépatique : 57,6% vs 64,6% ; HR=0,76 ; IC95% [0,49 ; 1,19]
 - tumeur de la vésicule biliaire : 64,7% vs 67,4% ; HR=0,94 ; IC95% [0,65 ; 1,37].

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 + placebo, un total de 248 décès a été rapporté dans le groupe D+GC (72,7 %) versus 279 dans le groupe GC + placebo (81,1 %).

La supériorité de D+GC en termes de survie globale a été démontrée avec une réduction du risque de décès de 24% par rapport à GC + placebo (HR= 0,76 ; IC95% [0,64 ; 0,91]). La médiane de survie globale a été de 12,9 mois IC95% [11,6 ; 14,1] dans le groupe D+GC et de 11,3 mois IC95% [10,1 ; 12,5] dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,6 mois en faveur du groupe D+GC.

Tableau 3 : Résultats sur les pourcentages de survie globale en population FAS, à l'extraction de base du 25/02/2022

	D + GC	GC + placebo
N	341	344
Pourcentages de survie à :		
12 mois% [IC95%]	54,3 [48,8 ; 59,4]	47,1 [41,7 ; 52,3]
18 mois% [IC95%]	34,8 [29,- ; 40,0]	24,1 [19,6 ; 28,9]
24 mois% [IC95%]	23,6 [18,7 ; 28,9]	11,5 [7,6 ; 16,2]

Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population FAS

A la date de l'analyse intermédiaire de la survie sans progression (extraction du 11/08/2021), correspondant à un suivi médian chez les patients censurés de 9,2 mois dans le groupe D+GC et de 6,9 mois dans le groupe GC + placebo, un total de 573 événements de progression a été rapporté (soit une maturité des résultats de survie sans progression de 84,0%) : 276 dans le groupe D+GC (80,9%) versus 297 dans le groupe GC + placebo (86,3%).

La supériorité du D+GC en termes de survie sans progression a été démontrée avec une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 25% par rapport à GC + placebo (HR=0,75 ; IC95,19% [0,63 ; 0,89] ; p < 0,00123). La médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois IC95% [6,7 ; 7,4] dans le groupe D+GC et de 5,7 mois IC95% [5,6 ; 6,7] dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,5 mois en faveur du groupe D+GC.

Tableau 4 : Résultats sur les pourcentages de survie sans progression en population FAS, extraction de base du 11/08/2021

	D + GC N=341	GC + placebo N=344
Pourcentage de survie sans progression à :		
6 mois% [IC95%]	58,3 [52,8 ; 63,4]	47,2 [41,6 ; 52,5]
9 mois% [IC95]	34,8 [29,6 ; 40,0]	24,6 [20,0 ; 29,5]
12 mois% [IC95%]	16,0 [12,0 ; 20,6]	6,6 [4,1 ; 9,9]
Nombre de patients censurés, n (%)	65 (19,1)	47 (13,7)
Progression RECIST censurée	1 (0,3)	1 (0,3)
Décès censurés	6 (1,8)	13 (3,8)
Sans progression à la date de l'analyse	56 (16,4)	28 (8,1)

²³ * Significatif au seuil défini <0,0481 selon la procédure de dépense de l'alpha de Lan-De Mets

Retrait du consentement	2 (0,6)	5 (1,5)
-------------------------	---------	---------

4.5.2.2 Qualité de vie

Dans la mesure où la qualité de vie était un critère exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut être retenue sur l'évaluation de ce critère.

4.5.2.3 Tolérance

La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 680 patients : 338 dans le groupe D+GC et 342 dans le groupe GC + placebo.

A l'extraction de base du 11/03/2020, le nombre de cycles de chimiothérapie reçus était similaire entre les groupes (médiane de 8 cycles). La durée médiane de traitement par durvalumab était de 7,3 mois et celle du placebo de 5,8 mois.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement (99% dans chacun des groupes) avec une proportion similaire de patients ayant rapporté un EI de grades 3-4 de 75,7% et 77,8% respectivement dans les groupes D+GC et GC + placebo.

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement ont été de 92,9% dans le groupe D+GC et de 90,1% dans le groupe GC + placebo. Au moins un EI de grades CTCAE 3-4 considéré comme lié au traitement a été rapporté chez environ deux tiers des patients (62,7% vs 64,9%).

La fréquence des EIG (47,3% vs 43,6%) et des EIG considérés comme liés au traitement (15,7% vs 17,3%) a été similaire entre les groupes de traitement.

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement a été de :

- 13,0% (44/338) dans le groupe D+GC (43/44 patients ont arrêté la gemcitabine et/ou le cisplatine et 21/44 le durvalumab) ;
- 15,2% (52/342) dans le groupe placebo + GC (47/52 patients ont arrêté la gemcitabine et/ou le cisplatine et 18/52 le placebo).

Les événements indésirables (toutes causes) les plus fréquents ont été d'ordre hématologique et gastro-intestinal dans les 2 groupes de traitement. Les plus fréquemment rapportés (>30% des patients d'un groupes) ont été : anémie (48,2% vs 44,7%), nausées (40,2% vs 34,2%), constipation (32,0% vs 28,9%), neutropénie (31,7% vs 29,8%) et diminution du nombre de neutrophiles (26,9% vs 31,0%). Ils ont été généralement rapportés avec une fréquence similaire entre les deux groupes de traitement et reflètent les toxicités attendues avec la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine.

Les types d'EI considérés comme liés aux traitements plus fréquents dans le groupe D+GC que dans le groupe GC + placebo (différence > 3% entre les groupes) ont été : hypothyroïdie (6,2% vs 2,3%) et éruption cutanée maculopapuleuse (4,1% vs 1,5%).

Parmi les EI considérés comme liés au traitement, les plus fréquents (> 10% d'un groupe) ont été : diminution du nombre de neutrophiles (20,7% vs 25,4%), anémie (18,9% vs 18,7%) et neutropénie (19,2% vs 20,2%).

La fréquence des événements indésirables graves (EIG) a été similaire entre les groupes de traitement (47,3% dans le groupe D+GC et 43,6% dans le groupe GC + placebo). Seule la cholangite (7,4% vs 5,0%) et l'anémie (3,6% vs 1,2%) ont été rapportées avec une fréquence légèrement plus élevée (différence >2% entre les groupes) dans le groupe D+GC que dans le groupe GC + placebo.

Les EIG considérés comme liés au traitement avaient des fréquences similaires dans les groupes D+GC et GC + placebo (15,7% vs 17,3%). Le seul événement indésirable lié au traitement rapporté avec une fréquence supérieure à 2% a été l'anémie dans le groupe D+GC.

Au total, 26 patients sont décédés suite à un EI :

- 12 (3,6%) dans le groupe D+GC, dont 2 ont été jugés relié au traitement ;
- 14 (4,1%) dans le groupe GC + placebo, dont 1 a été considéré comme lié au traitement.

Dans le groupe D+GC, les 2 décès considérés comme liés au traitement étaient :

- un AVC ischémique survenu le jour de la première dose de traitement chez un homme de 79 ans ayant un antécédent d'embolie pulmonaire et traité par tinzaparine. La veille de la première administration du traitement, le patient avait un temps de prothrombine activée de 62,4 secondes (normal : 25-35) et un INR (International Normalized Ratio) de 1 (normal 1-1,2) ;
- une insuffisance hépatique survenue au jour 5 suivant la première dose de traitement chez un homme de 42 ans. Le patient a présenté à la fois un EIG de cholangite et d'insuffisance hépatique et était atteint d'un adénocarcinome des canaux biliaire périhilaire.

Le décès considéré comme lié au traitement survenu dans le groupe GC + placebo était un cas de polymyosite.

Certains événements d'intérêt particulier, relatifs au profil de tolérance connu du durvalumab ont fait l'objet d'une analyse spécifique.

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 144 (42,6%) patients dans le groupe D+GC et chez 109 (31,9%) patients dans le groupe GC + placebo.

43 (12,7%) patients du groupe D+GC et 16 (4,7%) du groupe GC + placebo ont rapporté un événement indésirable immuno-médié (Elim). La fréquence plus élevée des Elim dans le groupe D+GC a été principalement attribuable aux endocrinopathies (par exemple événements hypothyroïdiens) et aux dermatites/éruptions cutanées. Les Elim ont été majoritairement de grades 1 ou 2, ceux de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 8 (2,4%) patients du groupe D+GC et 5 (1,5%) du groupe GC + placebo. Ils étaient rarement graves (1,8% vs 1,5%), ne conduisaient qu'exceptionnellement à l'arrêt du traitement (0,9% vs 1,2%) et aucun décès pour cause d'Elim n'a été rapporté dans le groupe D+GC (vs 1 cas de polymyosite d'issue fatale dans le groupe GC + placebo).

4.5.3 Plan de développement

Il n'y a pas d'étude en cours ou prévue dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce pré AMM :

- la nouvelle modalité de prise en charge que représente IMFINZI (durvalumab) dans une maladie grave et rare dans laquelle le besoin médical est actuellement partiellement couvert par des chimiothérapies à visée palliative et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié ;
- la démonstration dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, d'un gain sur un critère de jugement principal robuste, la survie globale avec une supériorité du durvalumab associé à la chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine par rapport à la chimiothérapie gemcitabine/cisplatine + placebo (HR= 0,80 ; IC97% [0,64 ; 0,99] ; p=0,021), ainsi que d'une supériorité en termes de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) en faveur du groupe durvalumab associé à la chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine (HR=0,75 ; IC95,19% [0,63 ; 0,89] ; p < 0,001). ;
- le profil de tolérance acceptable pour le durvalumab en association à gemcitabine/cisplatine ;

et malgré :

- la faible amplitude d'effet de l'ajout de durvalumab à l'association gemcitabine/cisplatine : après un suivi médian de 19,9 mois, le gain de survie globale était modeste en valeur absolue avec 1,2 mois en faveur du groupe D+GC ; la médiane de survie globale était de 12,9 mois dans le groupe D+GC versus 11,3 mois dans le groupe GC+PBO ;
- des incertitudes quant à la transposabilité des résultats à la population non asiatique, qui ne représentait que la moitié de l'effectif, avec des analyses exploratoires en sous-groupes suggérant un bénéfice moindre dans cette dernière ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, IMFINZI (durvalumab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où le diagnostic du cancer des voies biliaires est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie, et dont le pronostic est sombre.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression a été démontrée avec IMFINZI (durvalumab) associé à la chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine par rapport à la chimiothérapie gemcitabine/cisplatine + placebo, avec une tolérance acceptable.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- ➔ IMFINZI (durvalumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge en première ligne du cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Le plan de développement est adapté et il comble un besoin thérapeutique insuffisamment couvert.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication « 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 non résécable ou métastatique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 10 juin 2022 Date de l'avis de l'ANSM : 8 septembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 14 septembre 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 10 ml (code UCD : 34008 944 054 5 0, code CIP : 34009 550 581 4 4) 1 flacon en verre de 2,4 ml (code UCD : 34008 944 055 1 1, code CIP actuel : 34009 550 581 5 1)
Demandeur	ASTRAZENECA
Classification ATC	L01FF03 Inhibiteurs PD-1/PDL-1

IMFINZI 50 mg/ml, 31 août 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr