

Décision n°2023.0074/DC/SEM du 23 février 2023 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 23 février 2023.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité IMFINZI ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité IMFINZI, reçue le 10 novembre 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 18 novembre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 28 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 1^{er} décembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament IMFINZI dans l'indication « en association avec le trémélimumab, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ASTRAZENECA s'est engagé à déposer une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique dans le mois suivant l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante. Le cancer du foie n'entraîne aucun symptôme jusqu'à un stade avancé de la maladie. Cela explique son diagnostic tardif et son mauvais pronostic. En France, il s'agit de la 4^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et la 7^{ème} cause chez la femme, avec 8 697 décès en 2018.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication restreinte aux patients non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab – bevacizumab. En effet, dans l'indication demandée, cette association est considérée aujourd'hui comme le standard de traitement.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée chez les patients non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab.

- Ce médicament est présumé innovant chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab bevacizumab. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel à ces patients en termes d'efficacité. La supériorité par rapport au sorafénib est démontrée dans l'étude de phase III HIMALAYA sur la survie globale (HR = 0,78 ; IC95% [0,66 ; 0,92] ; p = 0,0035) avec un gain de 2,66 mois par rapport au sorafénib (16,43 mois dans le groupe durvalumab en association avec trémélimumab 300 mg vs 13,77 mois dans le groupe sorafénib). 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 et il comble un besoin médical insuffisamment couvert en raison de l'existence de situations cliniques pour lesquelles l'association atezolizumab bevacizumab ne peut être utilisée du fait de contre-indications au bevacizumab.

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 (*durvalumab*)

(flacon de 10 mL, et flacon de 2,5 mL)

du laboratoire ASTRAZENECA

dans l'indication « IMFINZI en association avec IMJUDO dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab bevacizumab ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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 23 février 2023.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

durvalumab - trémélimumab

IMFINZI 50mg/ml & IMJUDO
20 mg/ml,

Solution à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

- Carcinome hépato-cellulaire
- Adulte

Synthèse

Avis **favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :

- « IMJUDO est indiqué en association avec IMFINZI dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab. »
- « IMFINZI est indiqué en association avec IMJUDO dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'association des spécialités IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication restreinte par la Commission, compte-tenu :

- des résultats de l'étude HIMALAYA ayant démontré un gain modeste mais statistiquement significatif en survie globale de l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) par rapport au sorafénib (comparateur cliniquement pertinent à la date de réalisation de l'étude) ;
- du fait que l'association atezolizumab – bevacizumab est considérée aujourd'hui comme le standard de traitement ;
- et de l'existence de contre-indications au bevacizumab rendant impossible l'utilisation de l'association atezolizumab - bevacizumab chez certains patients.

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans l'indication restreinte par la Commission.

L'association IMFINZI (durvalumab) 50mg/ml et IMJUDO (trémélimumab) 20 mg/ml, solutions à diluer pour perfusion dans l'indication restreinte par la Commission, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter 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 ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etude HIMALAYA	10
3.3	Profil de tolérance	15
3.3.1	Etude HIMALAYA	15
3.3.2	Données issues du PBRER	16
3.4	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
3.5	Programme d'études	17
4.	Discussion	18
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2	Absence de traitement approprié	18
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	19
5.5	Recommandations	20

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (ATC) Présentations concernées*	durvalumab - trémélimumab IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) – Flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1) IMJUDO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 15 ml (UCD indisponible)
Laboratoire	AstraZeneca
Indications concernées par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « IMFINZI est indiqué en association avec IMJUDO dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. » « IMJUDO est indiqué en association avec IMFINZI dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : – IMFINZI : 30/01/2023 – IMJUDO : 20/02/2023
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	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. Statuts particuliers Autorisation d'accès compassionnel pour IMJUDO (trémélimumab) en association avec IMZI (durvalumab). Aucun critère d'octroi n'est précisé pour ces AAC et l'évaluation des demandes s'effectue de façon individuelle. Des AAC ont été octroyées : – en cas d'absence d'alternative thérapeutique ; – en 1 ^{ère} ligne du CHC pour des patient avec une contre-indication aux antiangiogéniques. Au total, 7 autorisations d'accès compassionnel ont été octroyées.
Posologie dans l'indication évaluée	300 mg de IMJUDO en une seule dose administrée en association avec 1 500 mg de IMFINZI au jour 1 du cycle, suivis d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines. <i>Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI et 1 mg/kg de trémélimumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.</i>
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.

	IMJUDO (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 augmente l'activation et la prolifération des lymphocytes T, ce qui entraîne une augmentation de la diversité des lymphocytes T et de l'activité antitumorale. L'association du durvalumab, un inhibiteur de PD-L1 et du trémélimumab, un inhibiteur de CTLA-4, contribue à renforcer l'activation et le fonctionnement des lymphocytes T antitumoraux à plusieurs étapes de la réponse immunitaire, maximisant ainsi l'activité antitumorale. Cette association constitue la première association d'anticorps monoclonaux anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 dans cette indication.
Information au niveau international*	L'AMM est en cours d'évaluation par les autorités compétentes en Europe, au Japon, en Australie, au Brésil et à Singapour. Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 24 octobre 2022 aux spécialités IMFINZI-IMJUDO dans l'indication : « <i>IMJUDO in combination with durvalumab, for the treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)</i>. » L'indication est similaire à l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.
Autres indications de l'AMM	IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans les indications suivantes : – « 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). »
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de validation administrative** : 18 novembre 2022. – Date d'examen : 15 février 2023. – Date d'adoption : 22 février 2023. Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite). Fédération SOS Hépatites & Maladies du foie. 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 ciblée

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie (80 à 90%)¹. Sa particularité est de se développer dans plus de 75% des cas sur un foie atteint de cirrhose, plus rarement sur une autre atteinte hépatique non cirrhotique et exceptionnellement sur un foie sain². Les étiologies de cette cirrhose sont multiples (alcoolisme chronique, stéatose hépatique non alcoolique, VHB, VHC, maladie auto-immune ...) et varient selon les pays.

Les principaux facteurs pronostiques du CHC sont l'extension tumorale, l'agressivité et la vitesse de croissance de la tumeur, l'état général du patient et sa fonction hépatique³.

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

Le cancer du foie n'entraîne aucun symptôme jusqu'à un stade avancé de la maladie. Cela explique son diagnostic tardif et son mauvais pronostic⁴.

Au stade tardif, le CHC peut obstruer la veine porte et/ou les canaux biliaires. En conséquence, le développement d'une jaunisse (ictère) et parfois d'une ascite (un épanchement liquidien intra-abdominal) peut être à l'origine du diagnostic d'un CHC très évolué. Une hémorragie interne par rupture d'une tumeur à la surface du foie peut également être à l'origine de la découverte de la maladie. Exceptionnellement, la tumeur est découverte à la palpation d'une masse abdominale⁵.

Épidémiologie

L'incidence en France des carcinomes hépatocellulaires a été estimée à 10 580 nouveaux cas par an en 2018, dont 77 % chez l'homme¹.

Le CHC est la 4^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde⁶. En France, il s'agit de la 4^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et la 7^{ème} cause chez la femme, avec 8 697 décès en 2018.

2.2 Prise en charge actuelle

La classification BCLC « Barcelona Clinic Liver Cancer » est un algorithme thérapeutique utilisant l'état général du patient (score ECOG), la taille de la tumeur, le score de Child-Pugh (considéré comme le reflet de la fonction hépatique), le nombre de lésions tumorales, la dissémination vasculaire et la présence de métastases extra-hépatiques. Elle permet de classer les patients en 4 groupes⁷. Les

¹ INCa – Survie des personnes atteintes de cancer : estimations pour la période 1989-2018 en France métropolitaine (mise à jour du 17/11/2020).

² Blanc JF et al. Carcinome hépatocellulaire. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juin 2021

³ Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatol 2001

⁴ AFEF - Société Française d'Hépatologie. Cancer du foie (CHC). <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/cancer-du-foie-chc/>.

⁵ Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC). Centre Hépatobiliaire Paul Brousse <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cancers-foie/carcinome-hepatocellulaire.html> (2014).

⁶ Dong Yand J et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de TECENTRIQ, 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240698/fr/tecentriq-chc-03022021-avis-ct19001

recommandations européennes ont utilisé la classification BCLC pour guider la prise en charge thérapeutique des CHC^{8,9}, même s'il n'existe pas à ce jour de classification pronostique consensuelle :

Tableau 1 : Classification pronostique du CHC, prise en charge en 1^{ère} ligne et alternatives (ESMO 2021)

Stade BCLC	Traitement de référence	Alternatives thérapeutiques
BCLC 0-A – Nodule unique ou jusqu'à 3 nodules de taille ≤ 3 cm – Fonction hépatique préservée – Etat général ECOG PS 0	– Résection – Transplantation – Ablation thermique – Chimio-embolisation intra-artérielle (TACE)	
BCLC B – Multinodulaire – Fonction hépatique préservée – Etat général ECOG PS 0	– TACE	– Transplantation – Résection – Thérapie systémique (après échec ou réfractaire à la TACE) – SIRT [radiothérapie interne sélective] (limité au foie, bonne fonction hépatique, thérapie systémique non faisable)
BCLC C – Invasion portale – Atteinte extrahépatique – Fonction hépatique préservée – Etat général ECOG PS 0-2	– Sorafenib (1^{ère} ligne)* – Lenvatinib (1^{ère} ligne)* – Atezolizumab/bevacizumab (1^{ère} ligne)*	– SIRT (limité au foie, bonne fonction hépatique, thérapie systémique non faisable)
BCLC D – Fonction hépatique en stade terminal – Etat général ECOG PS 3-4	– Soins de support	

TACE : chimio-embolisation intra-artérielle, SIRT : radiothérapie interne sélective, *uniquement chez les patients Child-Pugh A

Selon les recommandations françaises (Thésaurus National de Cancérologie Digestive TNCD)², en cas de carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé :

- La chimioembolisation artérielle (TACE) est le traitement de référence (grade A). Celle-ci étant contre-indiquée en cas de localisation extra-hépatique ;
- L'association atézolizumab/bevacizumab (TECENTRIQ/AVASTIN) est le traitement de première ligne à privilégier en cas de non-indication, ou d'échec de la chimio-embolisation chez un patient avec un bon état général ;
- Les inhibiteurs de tyrosine kinases (sorafénib, lenvatinib) sont des options thérapeutiques en cas de contre-indication à l'association atézolizumab - bevacizumab.

Les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (2021) indiquent que « la place de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) dans la stratégie thérapeutique n'est pas formellement définie ; néanmoins malgré ces résultats négatifs il existe des arguments, sur des études rétrospectives, pour un bénéfice de la RE chez les patients avec envahissement vasculaire (n'atteignant pas le tronc porte). De ce fait, l'HAS a autorisé en 2018 l'utilisation de THERASPHERE "dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib". Ces indications devront donc être discutées au cas par cas en RCP spécialisée et pourront prendre en compte des critères de qualité de vie. Si une radio-embolisation est envisagée, une dosimétrie personnalisée cherchant à obtenir une dose seuil tumorale suffisante (205Gy si sphères de verre, 100Gy si sphères de résine) doit être utilisée. »

⁸ ESMO. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. (2021).

⁹ Reig et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. (2022)

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

L'identification des alternatives a été faite dans le champ de l'AMM. Les alternatives de l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable.

A noter, la chimio-embolisation est utilisée à un stade moins avancé de la maladie.

→ Traitements médicamenteux

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs PD-1/PDL-1				
TECENTRIQ (en association au bévacizumab) (atezolizumab) <i>Roche</i>	« TECENTRIQ, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur »	Inscription : 03/02/2021	Important dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. Insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale	ASMR III par rapport à sorafenib
Inhibiteurs des protéines kinases				
NEXAVAR (sorafenib) <i>Bayer Healthcare</i>	« NEXAVAR est indiqué dans le traitement du CHC »	Inscription : 05/03/2008	Important chez les patients de bon pronostic ayant une cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A et non éligibles en première intention à un	ASMR IV dans la prise en charge.

		traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements.	
	Renouvellement d'inscription : 23/10/2019	Maintien : Important dans le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients de bon pronostic ayant une cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A et non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements	-

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur », LENVIMA (lenvatinib) n'a pas été retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 09/10/2019).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (l'association atezolizumab – bevacizumab et le sorafenib). 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

La demande d'inscription de l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) repose principalement sur une étude de phase III (HIMALAYA), de supériorité, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, ayant comparé l'efficacité du durvalumab en association au trémélimumab (D+T) et du durvalumab en monothérapie (D) par rapport au sorafénib (S), chez les patients adultes atteints d'un CHC n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité du durvalumab en association au trémélimumab versus le sorafénib en termes de survie globale (SG).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude HIMALAYA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, contrôlée, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de l'association durvalumab et trémélimumab par rapport au sorafénib en termes de survie globale.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Invasion vasculaire (oui / non) ;
- Etiologie (VHB confirmé / VHC confirmé / autres) ;
- Indice de performance ECOG (0 / 1).

Le premier patient a été inclus le 11/10/2017 et le dernier le 19/06/2019.

Deux analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale (AF) étaient prévues au protocole :

- L'AI1 a été réalisée lorsqu'environ 100 patients par groupe avaient effectué un suivi d'au moins 32 semaines et que tous les patients avaient été inclus ;
- L'AI2 a été réalisée lorsqu'environ 404 événements de SG étaient survenus dans les groupes D+T et S (~ 52% de maturité), environ 30 mois après la randomisation du premier patient.
- L'analyse finale a été effectuée lorsqu'environ 515 événements de SG étaient survenus dans les groupes D+T et S (~ 67% de maturité), environ 37,5 mois après que la randomisation du premier patient.

Traitements reçus

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

- **Groupe D** : durvalumab 1 500 mg en perfusion IV toutes les 4 semaines
- **Groupe D + T 300 mg** : durvalumab 1 500 mg en perfusion IV toutes les 4 semaines, en association au trémélimumab 300 mg en perfusion IV en dose unique. **Ce groupe correspond aux posologies de la présente demande.**
- **Groupe S** : sorafénib 400 mg deux fois par jour en prise PO
- **Groupe D + T 75 mg** : durvalumab 1 500 mg en perfusion IV toutes les 4 semaines, en association à 4 doses de trémélimumab 75 mg en perfusion IV. L'inclusion dans ce 4ème groupe a été arrêtée à la suite de l'amendement 3 au protocole en date du 29/11/2018.

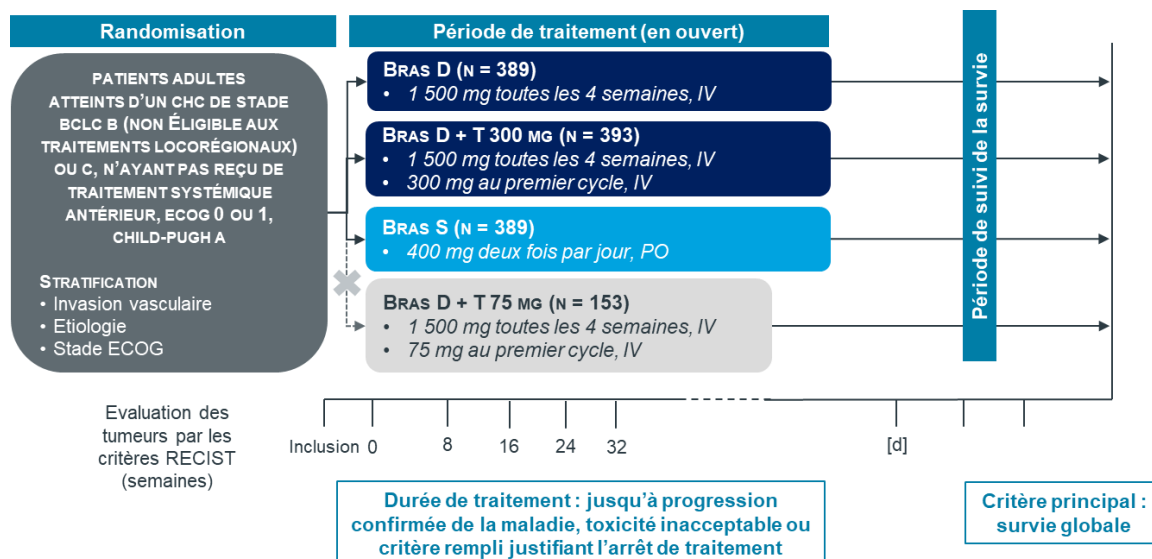


Figure 1. Schéma de l'étude HIMALAYA

D : durvalumab, D + T : durvalumab + trémélimumab, S : sorafénib

Toutes les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population FAS (population ITT), qui comprend tous les patients randomisés, y compris ceux qui ont été randomisés par erreur.

Critère de jugements

Le critère de jugement principal a été la **survie globale (SG)** définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès du patient, quelle qu'en soit la cause, indépendamment de tout arrêt du traitement à l'étude ou administration de tout traitement anticancéreux.

La survie globale a été analysée dans la population FAS par la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons entre les groupes de randomisation ont été réalisées en utilisant un test du log-rank stratifié (sur tous les facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation). Les HR et leur intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés en utilisant un modèle de régression de Cox stratifié (mêmes facteurs que pour le log-rank) avec vraisemblance de Breslow pour les ex-aequo. 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.

Deux AI et une analyse finale (AF) étaient prévues au protocole. Une dépense du risque α de 0,001 a été allouée à l'AI1 ; le 0,049 restant étant alloué à l'ensemble des analyses de la SG, avec une approche combinée d'allocation du risque alpha pour les 2 analyses de la SG (AI2 et AF) via la fonction de dépense du risque α , et une procédure de test hiérarchique. Afin de maintenir un risque α à 0,049 pour le critère de jugement principal (SG [supériorité] de D+T 300 mg versus S), la méthode de Lan et DeMets (par approximation des seuils définis par O'Brien et Fleming) a été utilisée pour les deux analyses de SG prévues au protocole (AI2 et AF). Si 78 % des événements de SG (404/515) étaient survenus lors de l'analyse ayant comparé les groupes D+T 300 mg versus S à la date de l'AI, le seuil de significativité bilatéral appliqué était de 0,0222 pour l'AI et de 0,0425 pour l'analyse finale de ce critère.

Les critères de jugement secondaire hiérarchisés concernaient le groupe D en monothérapie, ne correspondant pas au périmètre de la présente demande.

Si toutes les analyses de survie de D en monothérapie versus S sont statistiquement significatives, alors le risque α a été recyclé pour tester le taux de survie à 36 mois du groupe D+T versus le groupe S.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères sont considérés comme exploratoires : survie sans progression, taux de réponse objective et durée de la réponse.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus :

- avaient un diagnostic clinique de CHC confirmé sur la base des résultats histopathologiques des tissus tumoraux ;
- n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur ;
- étaient non éligibles aux traitements locorégionaux pour un CHC non résécable. Pour les patients ayant progressé après une thérapie locorégionale pour le CHC, la thérapie devait être terminée ≥ 28 jours avant l'inclusion.

De plus, les autres critères d'inclusion stipulaient :

- Stades BCLC B ou C ;
- Stade Child-Pugh A ;
- Indice de performance ECOG 0 ou 1 ;
- Espérance de vie d'au moins 12 semaines.

Au total, 1 324 patients ont été randomisés avec :

- 389 patients dans le **groupe D** (dont 386 patients ayant reçu le traitement) ;
- 393 patients dans le **groupe D + T 300 mg** (dont 389 patients ayant reçu le traitement)
- 389 patients dans le **groupe S** (dont 374 patients ayant reçu le traitement)
- 153 patients dans le groupe D + T 75 mg (dont 153 patients ayant reçu le traitement). L'inclusion a été arrêtée à la suite de l'amendement 3 au protocole¹⁰.

Le traitement a été arrêté au cours de l'étude chez 91,2 % des patients, soit 88,6 % dans le groupe D, 88,7 % dans le groupe D+T 300 mg et 94,4 % dans le groupe S. Le principal motif d'arrêt du traitement au cours de l'étude a été la progression objective de la maladie, rapportée chez 57,5 % des patients inclus dans le groupe D, 47,0 % des patients inclus dans le groupe D+T 300 mg et 45,5 % des patients inclus dans le groupe S.

¹⁰ Amendement du 29/11/2018 : Fermeture à l'inclusions du groupe D+T 75 mg, sur la base des résultats d'une analyse intermédiaire préplanifiée de l'étude D4190C00022 ayant montré que l'efficacité de ce groupe ne se distinguait pas de celle du groupe D en monothérapie. Les patients randomisés dans le groupe D+T 75 mg pouvaient continuer de suivre le traitement, sous réserve que l'investigateur et le patient s'accordaient sur le bien-fondé de cette décision. Les patients randomisés dans le groupe D+T 75 mg n'ayant pas terminé ou commencé les 4 doses de T pouvaient terminer la prise de ce traitement ou poursuivre leur traitement avec D en monothérapie

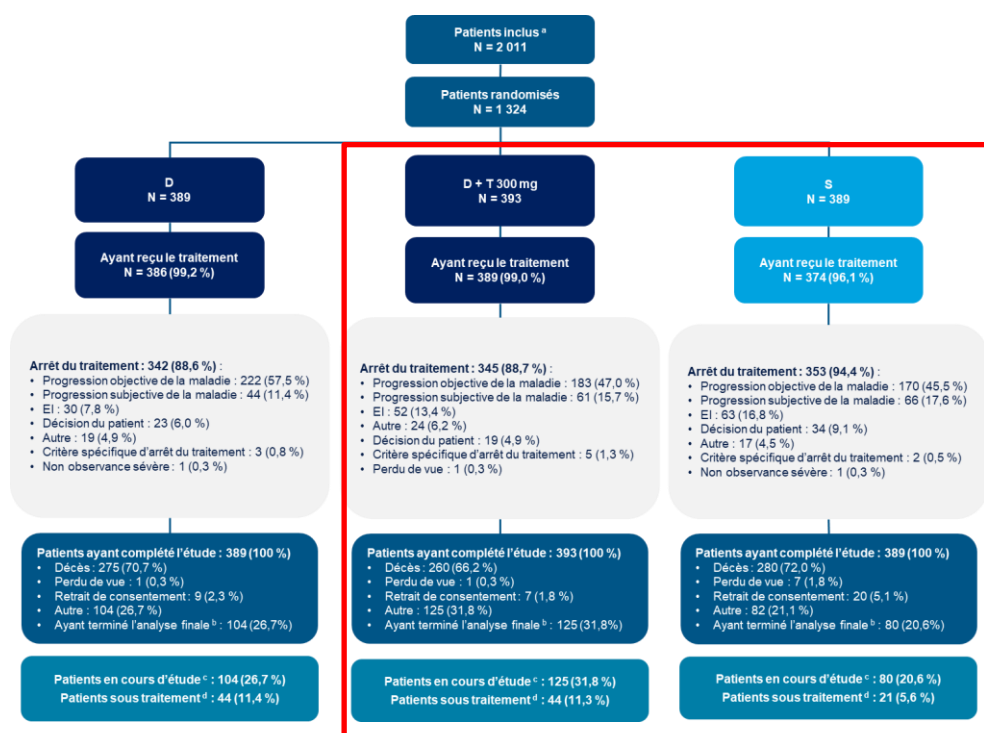


Figure 2. Répartition des patients dans l'étude HIMALAYA

^a Consentement confirmé reçu. La valeur rapportée comprend 61 patients ayant fait deux sélections : chacun a reçu un nouveau code d'identification pendant la phase de sélection. Le nombre réel de patients inclus était de 1950 patients.

^b Patients confirmés vivants au cours du suivi ou traités au moment de l'analyse finale ayant déclarés avoir terminé l'étude sur l'eCRF.

^c Les patients en cours d'étude sont les mêmes que ceux qui ont terminé l'AF.

^d Les pourcentages sont calculés à partir du nombre de patients ayant reçu un traitement dans le cadre de l'étude.

Seuls les résultats concernant l'indication évaluée sont présentés. Par conséquent, les résultats du groupe D en monothérapie ne seront pas détaillés.

Les principales caractéristiques des patients et de la maladie ont été comparables entre les 2 groupes.

A l'inclusion, l'âge médian (min-max) était de 65 ans (22 – 86 ans) dans le groupe D+T300mg et 64 ans (18 – 88 ans) dans le groupe S. La majorité des patients étaient des hommes (83,2 % dans le groupe D+T300mg et 86,6 % dans le groupe S). L'origine géographique était l'Asie, à l'exclusion du Japon, pour 39,7 % des patients du groupe D+T300mg et 40,1 % des patients du groupe S.

Le stade ECOG était 0 pour 62,6 % des patients du groupe D+T300mg et 61,4 % des patients du groupe S. Le stade ECOG était 1 pour 37,4 % des patients du groupe D+T300mg et 38,0 % du groupe S. Le délai médian depuis le diagnostic de CHC était de 3 mois (0,03 – 159,34 mois) dans le groupe D+T300mg et 4,1 mois (0,03 – 203,37 mois) dans le groupe S. La majorité des patients avaient un CHC au stade BCLC C (80,4 % dans le groupe D+T300mg et 83,0 % dans le groupe S) et stade Child-Pugh A (99,7 % dans le groupe D+T300mg et 99,2 % dans le groupe S) lors de leur inclusion. L'étiologie majoritaire était l'intoxication alcoolique (44,8 % dans le groupe D+T300mg et 46,8 % dans le groupe S), suivie par l'hépatite B (31,0 % dans le groupe D+T300G et 29,6 % dans le groupe S) et l'hépatite C (28,8 % dans le groupe D+T300mg et 26,0 % dans le groupe S). Un envahissement vasculaire et/ou une extension extra-hépatique était retrouvée chez 66,9 % des patients du groupe D+T300mg et chez 64,5 % des patients du groupe S.

Un antécédent d'une ablation par radiothérapie a été observé chez 10,7 % des patients du groupe D+T300mg et 8,5 % des patients du groupe S. Un traitement antérieur par TACE avait été indiqué chez 36,9 % des patients du groupe D+T300mg et chez 33,9 % des patients du groupe S. Une prise

en charge chirurgicale antérieure du CHC avait été rapportée pour 30,8 % des patients du groupe D+T300mg et chez 29,3 % des patients du groupe S.

Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse finale, le suivi médian de la survie globale des patients était de 33,18 mois dans le groupe D+T 300 mg et de 32,23 mois dans le groupe S.

L'association durvalumab et trémélimumab était statistiquement supérieur au sorafinib sur la survie globale (critère de jugement principal) : HR = 0,78 ; IC95% [0,66 ; 0,92] ; p = 0,0035 ; population ITT. La médiane de SG était de 16,43 mois dans le groupe D+T 300 mg versus 13,77 mois dans le groupe S, soit un gain de 2,66 mois.

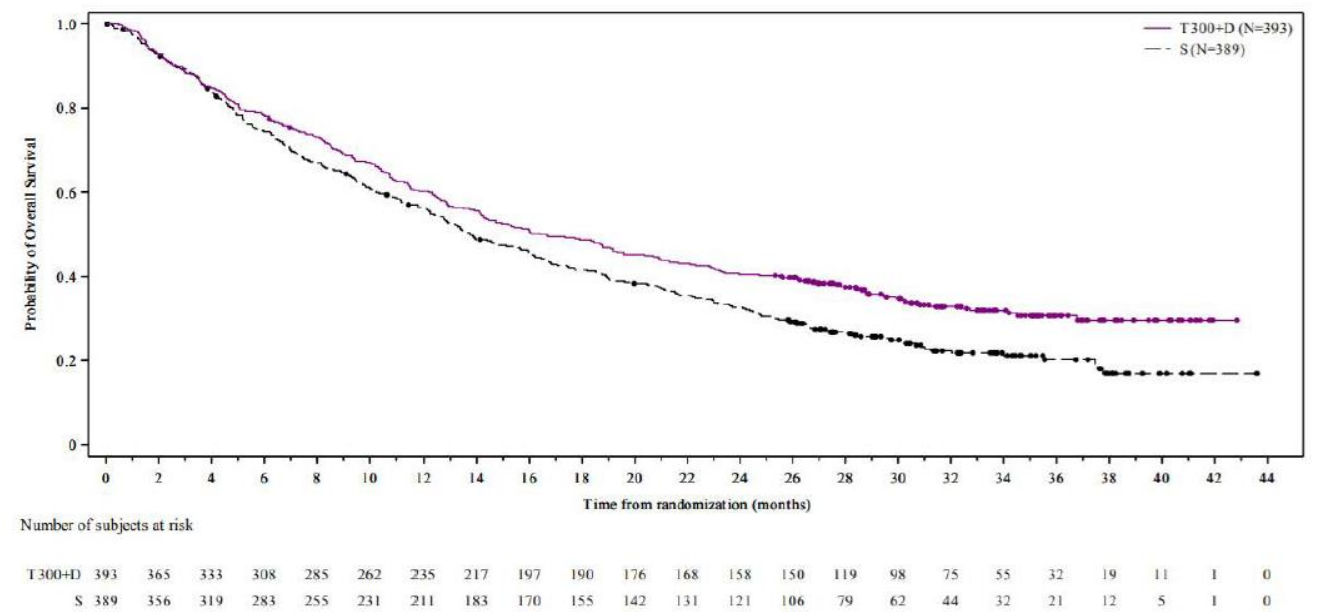


Figure 3. Comparaison des courbes de Kaplan Meier de la SG du groupe D+T 300mg versus le groupe S, population ITT

Résultats sur les critères de jugement secondaire

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires. Les résultats de ces critères sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés de l'étude HIMALAYA – population ITT

Critère de jugement	D + T 300 mg (N = 393)	S (N = 389)
Survie globale, % [IC95%]		
A 12 mois	60,2 [55,2 ; 64,9]	56,2 [51,0 ; 61,0]
A 18 mois	48,7 [43,6 ; 53,5]	41,5 [36,5 ; 46,4]
A 24 mois	40,5 [35,6 ; 45,3]	32,6 [27,9 ; 37,4]
A 36 mois	30,7 [25,8 ; 35,7]	20,2 [15,8 ; 25,1]
Survie sans progression		
Médiane [IC95%]	3,78 [3,68 ; 5,32]	4,07 [3,75 ; 5,49]

Critère de jugement	D + T 300 mg (N = 393)	S (N = 389)
HR [IC95%]	0,90 [0,77 ; 1,05]	
Taux de réponse objective		
Patients avec une réponse objective, n (%)	79 (20,1 %)	20 (5,1 %)
Odds ratio [IC95%]	4,69 [2,85 ; 8,04]	
Durée de réponse		
Médiane (mois)	22,34	18,43

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude HIMALAYA dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires : EORTC QLQ-C30¹¹ et EORTC QLQ-HCC18¹². Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude HIMALAYA

Au total, 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 16,0 mois (0,5 – 42,8 mois) dans le groupe D+T 300 mg et de 13,9 mois dans le groupe S (0,2 – 43,6 mois).

La durée totale médiane du traitement (min – max) était de 5,5 mois (0,4 – 42,7 mois) dans le groupe D+T 300 mg et de 4,1 mois (0,1 – 38,6 mois) dans le groupe S.

Au total, 97,4 % des patients dans le groupe D+T 300 mg et 95,5 % des patients dans le groupe S ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment signalés dans le groupe D+T 300 mg étaient la diarrhée (26,5 %), le prurit (22,9 %) et le rash (22,4 %).

Des EI de grade 3-4 ont été observés chez 50,5 % des patients du groupe D+T 300 mg et chez 52,4 % du groupe S. Les plus fréquemment signalés dans le groupe D+T 300 mg étaient l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (5,2 %) et l'augmentation de la lipase (6,2 %).

La proportion de patients ayant signalé des EI graves (EIG) était de 40,5 % dans le groupe D+T 300 mg et de 29,7 % dans le groupe S. Les EIG les plus fréquents dans le groupe D+T 300 mg étaient les troubles gastro-intestinaux (12,4 %), les infections et infestations (11,1 %) et les troubles hépato-biliaires (3,6 %).

La proportion de patients ayant signalé des EI qui ont entraîné l'arrêt du traitement était de 13,7 % dans le groupe D+T 300 mg et de 16,8 % dans le groupe S. Les arrêts étaient majoritairement dû à l'augmentation de l'ALAT (0,8 % dans le groupe D+T 300 mg et 0,0 % dans le groupe S) et de l'ASAT (1,0 % versus 0,3 %), l'hépatite (1,0 % versus 0,0 %), l'hépatite immuno-médiée (0,8 % versus 0,0 %),

¹¹ 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).

¹² EORTC QLQ-HCC18 (18-item hepatocellular cancer health-related quality of life questionnaire) : complément du QLQ-C30 spécifique du CHC.

les diarrhées (0,8 % versus 1,3 %), la colite (0,5 % versus 0,0 %), les arrêts cardiaques (0,5 % versus 0,3 %) et le rash (0,5 % versus 0,5 %).

Au total, 262 décès sont survenus dans le groupe D+T 300 mg et 293 décès dans le groupe S. La majorité des décès ont été attribués par l'investigateur à la progression de la maladie : 56,2 % dans le groupe D+T 300 mg et 65,8 % dans le groupe S.

Parmi ces décès, 30 patients (7,7 %) sont décédés à la suite d'un EI dans le groupe D+T 300mg, et 27 patients (7,2 %) dans le groupe S.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Événements indésirables d'intérêt particulier - population de tolérance (étude HIMALAYA)

	Groupe D N=388 n (%)		Groupe D+T 300 mg N=388 n (%)		Groupe S N=374 n (%)	
	<i>Tous grades</i>	<i>Grade 3-4</i>	<i>Tous grades</i>	<i>Grade 3-4</i>	<i>Tous grades</i>	<i>Grade 3-4</i>
Pneumonie	7 (1,8)	1 (0,3)	11 (2,8)	0	2 (0,5)	0
Événements hépatiques	95 (24,5)	41 (10,6)	96 (24,7)	39 (10,1)	79 (21,1)	27 (7,2)
Diarrhée/Colite	60 (15,5)	6 (1,5)	108 (27,8)	25 (6,4)	168 (44,9)	16 (4,3)
Dermatite/éruption cutanée	111 (28,6)	1 (0,3)	179 (46,1)	12 (3,1)	113 (30,2)	14 (3,7)
Affections endocriniennes						
Insuffisance surrénale	6 (1,5)	3 (0,8)	6 (1,5)	1 (0,3)	0	0
Événements hyperthyroïdiens	11 (2,8)	0	38 (9,8)	1 (0,3)	2 (0,5)	0
Événements hypothyroïdiens	29 (7,5)	0	55 (14,2)	0	21 (5,6)	0
Thyroïdite	4 (1,0)	0	8 (2,1)	0	2 (0,5)	0
Événements liés au pancréas	29 (7,5)	21 (5,4)	53 (13,7)	35 (9,0)	20 (5,3)	14 (3,7)

A noter que 35,8 % des patients dans le groupe D+T 300 mg et 8,0 % des patients dans le groupe S ont rapporté au moins un EI immuno-médié. Des EI immuno-médiés hépatiques ont été rapportés chez 7,5 % des patients du groupe D+T 300 mg et 0,3 % des patients du groupe S. Des hypothyroïdies immuno-médiées ont été observés chez 10,8 % des patients du groupe D+T 300 mg et 2,9 % des patients du groupe S. Dans le groupe D+T 300 mg, 6 décès ont été reliés à des EI immuno-médiés (1 pneumonie, 3 EI hépatiques, 1 myocardite et 1 myasthénie grave).

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.

La dernière version approuvée du plan de gestion de risques (PGR) européen d'IMFINZI (version 4, succession 1) et la version du PGR européen d'IMJUDO, soumise à l'EMA dans le cadre de la demande d'AMM initiale d'IMJUDO, spécifient qu'il n'existe pas à ce jour de risque important identifié, de risque potentiel identifié, ni d'information manquante.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) s'administrent sous forme de perfusions intraveineuses séparées.

IMJUDO (trémélimumab) doit être administré à une posologie de 300 mg en une seule dose, en association avec 1 500 mg de IMFINZI (durvalumab) au jour 1 du cycle, suivis d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines.

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

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

IMFINZI (durvalumab)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude EMERALD-1	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en double-aveugle, évaluant durvalumab en association avec la TACE ± bevacizumab chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire locorégional	Soumission AMM auprès de l'EMA en 2022
Etude EMERALD-2	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en double-aveugle, évaluant durvalumab ± bevacizumab en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire présentant un risque élevé de récurrence après une résection hépatique curative ou une ablation	Soumission AMM auprès de l'EMA en 2023
Etude EMERALD-3	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant durvalumab en association avec trémélimumab ± lenvatinib, et administrés simultanément avec TACE chez les patients atteints de CHC locorégional	Octobre 2025 ¹³

IMJUDO (trémélimumab)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude EMERALD-3	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant durvalumab en association avec trémélimumab ± lenvatinib, et administrés simultanément avec TACE chez les patients atteints de CHC locorégional	Octobre 2025 ¹³

→ Dans d'autres indications

Pour IMFINZI (durvalumab), plusieurs études sont en cours dans l'indication de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage résécable (études de phase III : MATTHERRHORN et KUNLUN).

¹³ Clinicaltrials. Evaluate Durvalumab and Tremelimumab +/- Lenvatinib in Combination With TACE in Patients With Locoregional HCC (EMERALD-3). Disponible sur : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05301842>

4. Discussion

Au total, l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) a démontré sa supériorité par rapport au sorafénib dans une étude de phase 3 randomisée, en ouvert (étude HIMALAYA) menée chez 1 324 patients adultes atteints d'un CHC n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur sur la survie globale (HR = 0,78 ; IC95% [0,66 ; 0,92] ; p = 0,0035). Un gain de 2,66 mois a été démontré par rapport au sorafénib : 16,43 mois dans le groupe durvalumab en association avec trémélimumab 300 mg vs 13,77 mois dans le groupe sorafénib. L'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre les deux groupes de traitement (97,4 % dans le groupe durvalumab en association avec trémélimumab et 95,5 % des patients dans le groupe sorafénib). L'incidence des EI graves (EIG) a été plus élevée dans le groupe durvalumab en association avec trémélimumab comparée au groupe sorafénib (40,5 % et 29,7 % respectivement). Des EI immuno-médiés ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe durvalumab en association avec trémélimumab comparés au groupe sorafénib (35,8 % et 8,0 % respectivement).

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 ;
- des incertitudes quant à la transposabilité des résultats aux patients n'ayant pas été inclus dans l'étude, et ayant :
 - un score ECOG >1
 - ou une fonction hépatique perturbée (Child-Pugh B ou C)
- un profil de toxicité marqué principalement par un surcroît d'EIG (40,5 % dans le groupe D+T 300 mg et de 29,7 % dans le groupe S), notamment des EIG immuno-dédiés ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 médicaments agréés à l'usage des collectivités de l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

L'association des spécialités IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Compte tenu :

- des résultats de l'étude HIMALAYA ayant démontré un gain modeste mais statistiquement significatif en survie globale de l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) par rapport au sorafénib (comparateur cliniquement pertinent à la date de réalisation de l'étude) ;

- du fait que l'association atezolizumab – bevacizumab est considérée aujourd'hui comme le standard de traitement ;
- et de l'existence de contre-indications au bevacizumab rendant impossible l'utilisation de l'association atezolizumab-bevacizumab chez certains patients ;

Il n'existe pas de traitement approprié chez patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Dans le périmètre restreint des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab :

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport au sorafénib dans l'étude de phase III HIMALAYA sur la survie globale (HR = 0,78 ; IC_{95%} [0,66 ; 0,92] ; p = 0,0035) avec un gain de 2,66 mois par rapport au sorafénib (16,43 mois dans le groupe durvalumab en association avec trémélimumab 300 mg vs 13,77 mois dans le groupe sorafénib).
- du besoin partiellement couvert par l'association atezolizumab au bevacizumab,
- de l'existence de situations cliniques pour lesquelles l'association atezolizumab au bevacizumab ne peut être utilisée du fait de contre-indications au bevacizumab ;

et malgré :

- des incertitudes quant à la transposabilité des résultats aux patients n'ayant pas été inclus dans l'étude, et ayant un score ECOG >1 ou une fonction hépatique perturbée (Child-Pugh B ou C) ;
- l'absence de données de comparaisons indirectes au moment de l'examen de cette demande, ne permettant pas de quantifier l'éventuel changement substantiel apporté par l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) par rapport l'association atezolizumab au bevacizumab ;
- l'impossibilité de définir la place précise de cette association de traitement par rapport à l'association atezolizumab - bevacizumab, tous deux développés concomitamment ;

ce médicament est donc susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter 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 ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de l'association IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (trémélimumab) dans les indications :

« IMJUDO est indiqué en association avec IMFINZI dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab. »

« IMFINZI est indiqué en association avec IMJUDO dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), avec un score ECOG 0 ou 1, non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et non éligibles à un traitement par l'association atezolizumab au bevacizumab. »

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.

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