

Décision n°2023.0379/DC/SEM du 12 octobre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 octobre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0308 du 22 septembre 2022,
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité IMFINZI le 24 avril 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA, reçue le 26 juin 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 juillet 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 10 juillet 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 juillet 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 octobre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 22 septembre 2022 à la spécialité IMFINZI 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 12 octobre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****durvalumab****IMFINZI 50 mg/ml,****Solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 4 octobre 2023**

1

- ➔ Cancer des voies biliaires
- ➔ Adulte

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de IMFINZI (durvalumab) dans l'indication suivante : « IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	8
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	8
5.2	Absence de traitement approprié	8
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	8
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.5	Recommandations	8

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	durvalumab (L01FF03) IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) – 1 flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1)
Laboratoire	ASTRAZENECA
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré -AMM par le collège de la HAS le 22/09/2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ¹ 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 ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur et à l'indication de l'AMM. En date du 21 juin 2023, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication de l'AMM (périmètre similaire à l'accès précoce), et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie gemcitabine + cisplatine.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2018 – dans l'indication « 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 » Date des rectificatifs et teneur : – 27/08/2020 : Extension d'indication « 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) » – 16/12/2022 : Extension d'indication « en association avec la gemcitabine et le cisplatine, pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique » Spécificités : AMM associé à un PGR européen – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

¹ HAS. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3372398/fr/decision-n2022-0308/dc/sem-du-22-septembre-2022-du-college-de-la-haute-auto-rite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-imfinzi

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de IMFINZI (2023). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3451405/fr/imfinzi-21062023-avis-ct20175

	– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Autorisation d'accès précoce pré-AMM le 22/09/2022 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 » – Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC³) dans l'indication suivante : « 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) »
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie est de 1 500 mg toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteurs PD-1/PDL-1 (<i>Programmed cell death protein 1/death ligand 1</i>).
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal entièrement humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1).
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 02/09/2022 à la spécialité IMFINZI (durvalumab) dans l'indication : « <i>IMFINZI, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC)</i> ». La spécialité IMFINZI (durvalumab) a également été approuvée dans cette indication dans plus de 50 pays dont le Japon, Canada, Brésil, Singapour, Russie, Corée du Sud et Emirats Arabes Unis.
Autre(s) indications(s) de l'AMM	« 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 ≥ 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). » « IMFINZI est indiqué 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). »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 4 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

³ ANSM. IMFINZI® 50 mg/ml RTU. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/imfinzi-50-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 12/10/2022 au 22/05/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Maximum de 3 220 patients par an
Nombre de patients ayant complétés	– Demande d'accès au traitement : 1 104 patients – Inclusion : 1 044 patients ont été inclus – Exposition⁴ : 519 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	2 mois (max : 10,1 mois) Nombre de patients exposés ayant arrêté le traitement : 88 ⁵ patients.

Durant la période du 12/10/2022 au 22/05/2023, 1 104 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement, parmi lesquels 1 044 patients ont été inclus et 52 ont été refusés car ne répondaient pas à l'indication de l'accès précoce pour la majorité, ou ne répondaient pas aux critères d'éligibilité et de non-éligibilité de l'AP pour 3 patients. Pour 8 patients, l'évaluation de la recevabilité de la demande d'accès au traitement était en cours.

Parmi les 1 044 patients inclus, 519 ont été exposés au traitement. Au moins une fiche de suivi a été complétée pour 373 patients et au moins un questionnaire de qualité de vie a été complété pour 213 patients.

Parmi les patients exposés, 88 patients ont arrêté définitivement le traitement (fiche d'arrêt de traitement complétée). Chez ces patients, la durée médiane d'exposition est de 1,5 mois avec un maximum de 7,2 mois. D'après les fiches d'arrêt complétées, la progression de la maladie était la principale raison d'arrêt rapportée pour 55 patients (62,5%), suivie du décès rapporté pour 25 patients (28,4%).

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 1 044 patients inclus sont les suivantes : l'âge moyen était de 68,55 ans et 52,9 % étaient des hommes. Le score ECOG était de 0 pour 39,6 % des patients, de 1 pour 52,9 % des patients et de 2 pour 7,6 % des patients.

Quant à l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion était de 6,15 mois. La tumeur primitive était intra hépatique pour la majorité des patients (59 %). Le stade de la maladie était métastatique pour 74 % des patients et localement avancé chez 26 % des patients. Au moment de la

⁴ Patients avec une fiche d'initiation, une fiche de suivi ou une fiche d'arrêt comprenant une date d'administration de traitement à l'IMFINZI, et sans connaissance d'une non initiation de traitement

⁵ 89 fiches d'arrêt reçues : pour un patient, une fiche d'arrêt a été initiée sans aucune information sur l'arrêt car il s'agit potentiellement d'un arrêt temporaire, en attente de confirmation du centre à la date de cut-off de ce rapport

demande d'accès au traitement, 209 patients⁶ (20%) étaient en situation de récurrence après un traitement locorégional.

Parmi les patients inclus, 144 (13,8%) avaient une hépatopathie chronique sous-jacente dont la majorité avait un stade 4 de fibrose (58,4 %). L'étiologie de l'hépatopathie a été précisée pour 135 patients : l'alcool (40,7%), la stéatose hépatique (38,5%), l'hépatite C (8,9%) et l'hépatite B (7,4%). Un antécédent personnel d'autre cancer de moins de 5 ans a été rapporté pour 64 patients (6,5%). Des antécédents de diabète ont également été rapportés pour 184 patients (17,6%)

Quarante-six patients (4,4%) ont bénéficié d'un traitement pré-opératoire : 30 patients (68,2%) ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, 13 patients (29,5%) ont eu une radio embolisation et 11 patients (25%) ont reçu une radio chimiothérapie. Un traitement post-opératoire a été administré chez 147 patients (14,1 %). La prise de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs a été rapportée pour 26 patients (2,5%).

Les prescripteurs étaient spécialistes en oncologie pour 57 % d'entre eux. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des CHG (49 %) ou en centre privé (32 %).

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie du durvalumab était de 1 500 mg, soit la posologie préconisée dans l'AMM, à l'exception d'un patient ayant initié le traitement à une posologie de 500 mg. La majorité des patients (83%) ont eu entre 1 et 3 cycles de traitement en association avec la chimiothérapie, et jusqu'à 8 cycles pour 3 patients. Pour rappel, le RCP préconise jusqu'à 8 cycles de durvalumab en association avec la chimiothérapie.

Une interruption de traitement a été signalée pour 10 % des patients, majoritairement en raison de toxicités liées à la chimiothérapie ou à une raison autre qu'un effet indésirable ou souhait du patient.

Une fiche d'arrêt de traitement a été complétée pour 88 patients⁷. Les raisons d'arrêt de traitement rapportées⁸ étaient la progression de la maladie (n=55 ; 62,5%), le décès (n=25 ; 28,4 %), et la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (n= 5 ; 6 %). Les effets indésirables rapportés étaient : une myocardie, une dégradation de l'état générale, une myocardite immuno-médiée, un syndrome hépato-rénal et une élévation troponine/douleur thoracique. Parmi les 25 décès (28,4%), 15 sont liés à une progression de la maladie et 2 à un effet indésirable. Pour 1 décès, la raison était manquante et pour les 7 autres décès, la cause évoquée était « autre cause ». À la suite de l'arrêt du durvalumab, le traitement administré a été renseigné pour 70 patients dont le plus fréquent fut la chimiothérapie FOLFOX (26 patients).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les données d'efficacité sont issues de l'analyse de la population exposée au traitement, soit 519 patients exposés.

- ➔ **Durée jusqu'à l'arrêt définitif du traitement (TTD) :** 89 événements (17,1% des patients) ont été comptabilisés dont 76 arrêts définitifs de traitement et 13 décès. **La médiane du TTD a été de 7,2 mois.**
- ➔ **Survie globale (SG) :** 25 décès (4,8%) ont été comptabilisés. **La médiane de la SG n'a pas été atteinte.**

⁶ Selon le laboratoire, ce chiffre serait biaisé car certains professionnels de santé auraient renseigné une récurrence alors qu'il s'agissait d'une récurrence après chirurgie.

⁷ Selon d'autres sources (e-mail, fax, téléphone avec les médecins et pharmaciens), 94 patients au total ont arrêté le traitement au cours de la période.

⁸ Des raisons multiples ont pu être rapportées pour un même patient

- La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire EORTC QLQ-30⁹. Compte tenu du taux de remplissage des questionnaires (35 %), les données sont limitées et difficilement interprétables.

Profil de tolérance

Durant la période d'analyse, 341 cas de pharmacovigilance (concernant 317 patients) ont été rapportés, dont 70 graves et 15 d'évolution fatale, comprenant :

- 41 cas comprenant des suspicions d'effets indésirable¹⁰ (n=61 patients) dont 24 cas graves (n=30) et 17 cas non graves (n=31). Les cas graves concernaient majoritairement des troubles généraux et anomalies au site d'administration et étaient considérés comme inattendu.
- 95 événements indésirables (47 graves et 48 non graves)
- 282 situations particulières.

Concernant les 15 cas d'évolution fatale rapportés, 1 cas a été identifié comme une suspicion d'effets indésirables (thrombocytémie de grade 4 associée à une hémorragie et une thrombopénie) et 14 comme des événements indésirables. Les 14 cas d'événements indésirables à évolution fatale identifiés étaient :

- 3 cas de décès liés à la progression de la maladie,
- 6 cas de décès liés à une cause inconnue,
- 3 cas de décès liés à un événement non spécifié,
- 1 cas de décès lié à un choc septique dû à une aplasie secondaire à la chimiothérapie,
- 1 cas de décès lié à une altération brutale de l'état général.

Durant la période d'analyse, 8 cas suspicion d'effet indésirable ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par IMFINZI ont été identifiés : une bicytopenie, une thrombocytopénie, une myocardite, une myocardite à médiation immunitaire, une hypothyroïdie, une douleur thoracique, un syndrome hépato-rénal, une infection des voies urinaires, une troponine augmentée, une thrombocytémie essentielle et un angioœdème.

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. Un paragraphe spécifique aux « myocardites immuno-médiées » a été ajouté dans la section « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

⁹ EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item*) : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible.

¹⁰ La notification spontanée d'effets indésirables rapportés en post-commercialisation est par définition basée sur un lien de causalité suspecté entre le médicament et l'événement. Le terme « suspicion d'effet indésirable » correspond donc aux effets indésirables suspectés dans le sens où il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre un médicament et un événement indésirable, devrait suffire à justifier une notification (DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010).

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 22/09/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence de traitement approprié

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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

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

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la 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 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 au renouvellement de 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.

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

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.