

AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
Résumé du rapport périodique n°1

IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
(durvalumab)

IMJUDO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
(trémélimumab)

Période couverte : du 23 février 2023 au 23 octobre 2023

1- Introduction

La Haute Autorité de Santé (HAS) a accordé le 23 février 2023 une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) post-AMM pour IMJUDO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (trémélimumab) et IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (durvalumab) indiqués en association « 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 atézolizumab au bévacicumab. ».

La mise à disposition de l'association IMJUDO (trémélimumab) et IMFINZI (durvalumab) dans le cadre de cette Autorisation d'Accès Précoce a démarré le 14/04/2023.

L'indication de l'association IMJUDO (trémélimumab) et IMFINZI (durvalumab) visée par la décision d'Autorisation d'Accès Précoce est restreinte par rapport à celle de l'AMM mais superposable à celle pour laquelle, le 24 mai 2023, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en octroyant un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical Rendu Mineure (ASMR IV).

En effet, l'association IMJUDO (trémélimumab) et IMFINZI (durvalumab) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe pour les indications suivantes :

- « IMFINZI, en association avec le trémélimumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. » (date : 30/01/2023)
- « IMJUDO, en association avec le durvalumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. » (date : 20/02/2023)

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 14 avril 2023, début effectif de l’AP, et le 23 octobre 2023, date de DLP de ce rapport, 244 patients ont fait l’objet d’une demande d’accès au traitement, parmi lesquels 233 patients ont été inclus et 10 ont été refusés car ils ne répondaient pas aux critères d’éligibilité et de non-éligibilité de l’AP. Pour 1 patient, le médecin du patient n'a pas finalisé la demande d'accès malgré les relances.

Parmi les 233 patients inclus, 86 ont été exposés au traitement. À noter qu’un patient a initié le traitement dans le cadre d’une Autorisation d’Accès Compassionnel, avant d’être inclus dans l’AP.

Parmi les 233 patients inclus, 84 fiches d’initiation ont été complétées, soit 43,3% des fiches attendues (attendues pour 194 patients qui avaient au moins 1 mois de recul après leur date d’inclusion) et 25 fiches d’arrêt de traitement ont également été complétées.

Parmi les patients exposés sur la période, la durée médiane d’exposition à IMFINZI est de 2,7 mois (Q1 : 1,4 mois ; Q3 : 4,2 mois) avec un maximum de 8,6 mois. Parmi ces patients, 20 patients ont arrêté définitivement le traitement avec une durée médiane d’exposition de 2,0 mois (Q1 : 1,0 mois ; Q3 : 2,1 mois) avec un maximum de 5 mois.

Un patient possède une durée d’exposition de 8,6 mois. Cette date est antérieure au début de l’AP puisque le traitement a été initié dans le cadre d’une AAC.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 1 : Données démographiques (N=233)

		Patients inclus (N=233)
Age à l’inclusion dans AP (années)	Moyenne ± ET	70.99 ± 9.15
	Médiane	71.92
	Min ; Max	24.4 ; 91.7
Age à l’inclusion dans AP en classes	N	233
	[18 ; 30[ans	1 (0.4%)
	[30 ; 45[ans	1 (0.4%)

		Patients inclus (N=233)
	[45 ; 60[ans	25 (10.7%)
	[60 ; 75[ans	123 (52.8%)
	≥75 ans	83 (35.6%)
Sexe	Féminin	25 (10.7%)
	Masculin	208 (89.3%)
Poids (Kg)	Moyenne ± ET	78.12 ± 14.50
	Médiane	77.00
	Min ; Max	48.0 ; 130.0

Caractéristiques de la maladie

Conformément au PUT-RD, les patients inclus ont tous un diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, et n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur. Parmi ces patients, 138 (59%) présentent un CHC localement avancé et 95 (41%) un CHC métastatique.

Au moment du diagnostic initial, l'âge médian était de 71,0 ans (Q1 : 64,6 ; max : 76,4). Les deux classes d'âge les plus représentées étaient 60-75 ans avec 55,0% des patients, et ≥ 75 ans chez 33,0 % des patients.

Au moment de la demande d'accès au traitement, une invasion macrovasculaire a été retrouvée chez 41% des patients inclus, soit 96 patients. Une grande majorité des patients (76% : soit 177 patients) avait déjà bénéficié d'une endoscopie gastro-œsophagienne. Seulement 56 patients (24%) présentaient des antécédents d'hémorragie digestive. Enfin, 93 patients (40%) présentaient des varices œsophagiennes, respectivement de grade 1 pour 26 patients, de grade 2 pour 41 patients et de grade 3 pour 26 patients.

Conformément au PUT-RD, tous les patients inclus dans le cadre de l'AP présentaient un score Child Pugh de A.

L'indice de performance ECOG renseigné par le médecin correspondait à l'état du patient au moment de la demande d'accès au traitement. Conformément au PUT-RD, tous les patients étaient soit ECOG 0 (29%) soit ECOG 1 (71%).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période, 146 médecins prescripteurs ont fait une demande d'accès au traitement et 133 prescripteurs répartis dans 100 établissements de santé, principalement des Centres Hospitaliers Généraux (46%) et Universitaires (24%), ont inclus un nombre total de 233 patients, soit un nombre médian de 1 patient inclus par établissement (Q1 : 1 - Q3 : 3) et 1 patient inclus par prescripteur (Q1 : 1 - Q3 : 2).

Parmi ces 133 prescripteurs, 51,9% sont spécialistes en oncologie et 48,1% sont compétents en cancérologie. Ces prescripteurs sont répartis sur tout le territoire français et dans tout type d'établissements de santé. Ils sont principalement localisés en Auvergne-Rhône-Alpes (12,7%), en Nouvelle Aquitaine (12,7%), en Ile-de-France (11,2%) et en Bretagne (11,2%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Selon le PUT-RD, les doses recommandées sont de 300 mg de trémélimumab en une seule dose en association avec IMFINZI 1500 mg au jour 1 du cycle 1 suivis de 1500 mg d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines. Selon les données collectées à l'initiation du traitement, les posologies d'IMJUDO et d'IMFINZI prescrites étaient respectivement de 300 mg et 1500 mg pour tous les patients, comme attendu selon le PUT-RD.

Chez les 86 patients exposés, aucune modification majeure n'a été rapportée depuis la demande d'accès précoce. Parmi les patients inclus, des informations reçues indiquent que le traitement n'a pas été initié chez 9 patients inclus. Parmi ces patients, une fiche d'arrêt a été complétée pour 5 d'entre eux précisant la non-initiation du traitement (2 décès suite à la progression de la maladie, 1 patient perdu de vue et 2 patients ne remplissant plus les critères d'éligibilité : respectivement ECOG 3 et Child-Pugh B pour le premier patient et ECOG 3 pour le second).

Depuis la mise en place de l'AP, une fiche d'arrêt a été complétée pour 20 patients.

Parmi les patients ayant arrêté définitivement le traitement avec une fiche d'arrêt complétée, la principale raison d'arrêt rapportée pour 15 patients (75%) est le décès (dont 2 patients avec progression de la maladie), puis la progression de la maladie rapportée pour 3 patients (15%). Pour un patient (5%), il s'agit de la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (colite ulcéraire). Enfin, un patient (5%) ne remplissait plus les critères d'éligibilité.

c. Données nationales de pharmacovigilance

Au total, au cours de la période allant du 23 février 2023 au 23 octobre 2023, dans le cadre de l'AAP HIMALAYA, 21 patients ont présenté au moins une suspicion d'effet indésirable ou un évènement indésirable (18 cas graves et 3 cas non graves).

Les 21 cas comprennent pour IMFINZI :

- 23 suspicions d'effets indésirables :
 - 20 graves
 - 3 non graves
- 18 évènements indésirables :
 - 14 graves
 - 4 non graves
- 0 situation particulière.

Parmi les 23 suspicions d'effets indésirables :

- 11 étaient attendus :
 - 8 graves
 - 3 non graves
- 12 étaient inattendus :
 - 12 graves
 - 0 non grave.

Les PTs des suspicions d'effets indésirables inattendus sont décrits dans le tableau ci-dessous

SOC	Nombre de suspicions d'effets indésirables		
MedDRA PT	Grave Inattendu	Non Grave Inattendu	Total Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Agranulocytose	1	0	1
Affections cardiaques	1	0	1
Trouble cardiaque	1	0	1
Affections gastro-intestinales	2	0	2
Colite ulcéreuse	1	0	1
Toxicité gastro-intestinale	1	0	1
Affections du système immunitaire	2	0	2
Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion	1	0	1

Syndrome de libération de cytokine	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	0	1
Effet toxique de divers agents (immunothérapie)	1	0	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	0	1
Polyarthrite rhumatoïde	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1	0	1
Progression de tumeur maligne	1	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	3	0	3
Insuffisance rénale aiguë	2	0	2
Néphropathie toxique	1	0	1
TOTAL	12	0	12

Les 21 cas comprennent pour IMJUDO :

- 19 suspicions d'effets indésirables
 - 16 graves
 - 3 non graves
- 21 évènements indésirables
 - 17 graves
 - 4 non graves
 - 0 situation particulière.

Parmi les 19 suspicions d'effets indésirables :

- 9 étaient attendus :
 - 6 graves
 - 3 non graves
- 10 étaient inattendus :
 - 10 graves
 - 0 non grave.

Les PTs des suspicions d'effets indésirables inattendus sont décrits dans le tableau ci-dessous

SOC	Nombre de suspicions d'effets indésirables		
MedDRA PT	Grave Inattendu	Non Grave Inattendu	Total Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Agranulocytose	1	0	1
Affections cardiaques	1	0	1
Trouble cardiaque	1	0	1
Affections gastro-intestinales	2	0	2
Colite ulcéraire	1	0	1
Entérocolite à médiation immunitaire	1	0	1
Affections hépatobiliaires	1	0	1
Cytolyse hépatique	1	0	1
Affections du système immunitaire	2	0	2
Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion	1	0	1
Syndrome de libération de cytokine	1	0	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	0	1
Polyarthrite rhumatoïde	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1	0	1
Progression de tumeur maligne	1	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	1	0	1
Insuffisance rénale aiguë	1	0	1
TOTAL	10	0	10

Sur la période couverte par ce rapport, 6 cas comprenant des événements d'évolution fatale et 1 cas de mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés. Parmi ces cas, 4 suspicions d'effets indésirables d'issue fatale ont été rapportées (2 toxicités hépatiques, 1 toxicité due à l'immunothérapie, 1 trouble cardiaque).

Sur la période couverte par ce rapport, 7 cas avec une suspicion d'effet indésirable ayant entraîné une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement par IMFINZI ont été identifiés. Pour rappel, IMJUDO est administré en une unique injection lors de la première cure, aucune modification, interruption temporaire ou arrêt de traitement n'est donc attendu.

Les PTs des suspicions d'effets indésirables rapportés comme ayant entraîné l'arrêt d'IMFINZI sont agranulocytose, colite, colite ulcéreuse, diarrhée, entérocolite à médiation immunitaire, toxicité gastro-intestinale, cytolysé hépatique, hépatite à médiation immunitaire, polyarthrite rhumatoïde, progression de tumeur maligne, insuffisance rénale aiguë et néphropathie toxique.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié sur les cas rapportés durant la période du premier rapport de l'AAP HIMALAYA. Les données analysées ne modifient pas la balance bénéfice-risque d'IMFINZI et d'IMJUDO.

3- Conclusion

Les données recueillies dans ce premier rapport périodique ont permis d'établir une description de la population (caractéristiques cliniques et démographiques) ayant bénéficié d'IMJUDO et IMFINZI en association 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 atézolizumab au bévaccizumab. Entre le 14 avril 2023, début effectif de l'AP, et le 23 octobre 2023, date de DLP de ce rapport, 233 patients ont été inclus et 86 ont été exposés. Les critères d'éligibilité et de non-éligibilité de l'AP ont été respectés pour l'ensemble des patients inclus. Les 133 prescripteurs, spécialistes en oncologie (51,9%) et compétents en cancérologie (48,1%) sont répartis sur tout le territoire français et dans tous types d'établissements de santé (notamment 46% de CHG, et 24% de CHU).

Les conditions d'utilisation d'IMJUDO en association avec IMFINZI dans le cadre de cet AAP sont conformes au PUT-RD.

Depuis la mise en place de l'AP, une fiche d'arrêt a été complétée pour 20 patients. Parmi les patients ayant arrêté définitivement le traitement avec une fiche d'arrêt complétée, la principale raison d'arrêt rapportée pour 15 patients (75%) est le décès (dont 2 patients avec progression de la maladie), puis la progression de la maladie rapportée pour 3 patients (15%). Pour un patient (5%), il s'agit de la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (colite ulcéreuse). Enfin, un patient (5%) ne remplissait plus les critères d'éligibilité. Parmi les patients exposés sur la période, la durée médiane d'exposition à IMFINZI est de 2,7

mois (Q1 : 1,4 mois ; Q3 : 4,2 mois). Parmi ces patients, 20 patients ont arrêté définitivement le traitement avec une durée médiane d'exposition de 2,0 mois (Q1 : 1,0 mois ; Q3 : 2,1 mois). Un patient avait une durée d'exposition de 8,6 mois. Cette date est antérieure au début de l'AP puisque le traitement a été initié dans le cadre d'une AAC.

Afin d'avoir un taux de retour de fiches acceptables, AstraZeneca a mis en place des relances mensuelles et en flux tendu par email. Par ailleurs, les centres sont relancés par téléphone ou email lors de la réception d'un bon de commande des médicaments. Aussi, afin d'assurer un taux de complétude de 90% tel qu'attendu dans le recueil des données, des relances mensuelles pour les fiches sont réalisées. Afin de tenter d'améliorer ce taux de retour, de nouvelles relances seront réalisées sur la prochaine période.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié, la balance bénéfice-risque d'IMFINZI et d'IMJUDO reste inchangée.