

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

N/Réf. CIS 65403230

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

« ZIIHERA 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion »

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

Date du dépôt de la demande : le 25 juillet 2024, complétée le 07 août 2024, le 08 août 2024, le 14 octobre 2024 et le 23 octobre 2024.

Nom du demandeur : Jazz Pharmaceuticals

Dénomination du médicament : ZIIHERA 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Zanidatamab

Indication thérapeutique revendiquée :

« ZIIHERA est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, après au moins une précédente ligne de traitement systémique pour la maladie avancée contenant de la gemcitabine. ».

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament ZIIHERA dans le traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, après au moins une précédente ligne de traitement systémique pour la maladie avancée contenant de la gemcitabine.**

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

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

- **Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM**

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

Un dossier de demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est en cours d'instruction auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA), dans une indication plus large que celle revendiquée pour la présente demande d'accès précoce à savoir le « traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif non résécable, localement avancé ou métastatique, précédemment traité. »

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

- **Au plan préclinique et de la qualité pharmaceutique :**

La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique autorisé en France.

La qualité pharmaceutique de ce médicament ainsi que les données précliniques sont suffisantes pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique revendiquée et des conditions d'utilisation définies dans cet accès précoce.

- **Au plan clinique :**

Le zanidatamab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G d'isotype 1 (IgG1) ciblant HER2.

Le zanidatamab est disponible en France depuis mai 2022 dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) (<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/zanidatamab>). A la date du 15 octobre 2024, des AAC pour zanidatamab ont été octroyées pour un total de 35 patients présentant un cancer des voies biliaires en progression après deux lignes de traitement systémique en situation avancée.

Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont des cancers rares représentant moins de 1% des cancers chez l'Homme¹, et dont l'incidence annuelle est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intrahépatiques² et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intrahépatiques³. Environ 15 % des CVB présentent une altération du gène HER2⁴.

Les CVB sont des maladies graves engageant le pronostic vital, avec un taux de survie à 5 ans de 7 % (tous grades confondus)⁴. Aux stades métastatiques, le taux de survie à 5 ans chute à 2-3 %⁵⁻⁶ avec une médiane de survie inférieure à 12 mois⁷⁻⁸. Chez les patients en 2ème ligne de traitement, les médianes de survie sont de 6 à 9 mois⁹⁻¹⁰.

Concernant le traitement de référence en 2ème ligne dans cette indication en l'absence d'altération moléculaire ciblable, il est souligné :

- le faible bénéfice d'un traitement par une chimiothérapie par FOLFOX en 2ème ligne (taux de réponse objective d'environ 5 % [Lamarca 2021 - Lancet Oncol 2021; 22: 690–701],
- qu'il n'existe pas de résultats d'efficacité spécifique concernant la chimiothérapie par FOLFOX chez les patients HER2-positif.

En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par zanidatamab dans l'indication revendiquée est estimé entre 99 et 139 patients par an.

Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité du Zanidatamab soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues de 2 essais cliniques : l'étude de phase I ZWI-ZW25-101 et la cohorte 1 de l'étude pivot de phase IIb ZWI-ZW25-203 (HERIZON-BTC-01).

L'étude HERIZON-BTC-01 est un essai multicentrique, en ouvert, monobras qui a inclus des patients atteints d'un cancer des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins un schéma antérieur de chimiothérapie systémique contenant de la gemcitabine pour une maladie avancée, qui ont connu une progression de la maladie ou développé une intolérance au traitement antérieur le plus récent, et, pour les patients de la cohorte 1 (N=80), dont la tumeur a été testée HER2-positif (IHC 3+/*Hybridation in situ* (ISH) amplifié ou IHC 2+/*ISH* amplifié) dans un laboratoire central. La cohorte 2 de l'essai incluait des patients IHC0 ou 1+/*ISH* amplifié (population non concernée par l'indication sollicitée pour l'accès précoce). Parmi les 80 patients de la cohorte 1, 62 patients avaient un statut HER2-IHC3+, correspondant à la population de l'indication revendiquée pour l'accès précoce de zanidatamab.

Les patients ont reçu zanidatamab toutes les 2 semaines à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

A l'inclusion, les patients de la cohorte 1 présentaient les caractéristiques suivantes : l'âge médian était de 64 ans (intervalle : 32 à 79 ans), 49 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; 56 % étaient des femmes ; 65 % étaient asiatiques, 29 % étaient blancs. Tous les patients avaient un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion de 0 (28 %) ou 1 (73 %). Cinquante et un pour cent des patients avaient un cancer de la vésicule biliaire, 29 % un cholangiocarcinome intrahépatique et 20 % un cholangiocarcinome extrahépatique. Quarante et un pour cent des patients avaient déjà reçu plus d'une ligne de traitement pour une maladie métastatique ou localement avancée.

Le critère de jugement principal de l'efficacité de l'étude était le taux de réponse objective confirmé (cTRO) évalué par un comité de revue indépendant (ICR). Le cTRO était défini comme la proportion de patients ayant connu au moins une réponse tumorale, complète ou partielle, avant tout signe de progression selon les critères RECIST v1.1, et confirmée par une évaluation tumorale effectuée ≥ 4 semaines après la réponse initiale.

Les résultats d'efficacité présentés sont ceux de l'analyse du critère de jugement principal et notamment ceux de l'analyse en sous-groupes pré-spécifiées au protocole pour les patients HER2 positif IHC3+.

A la date d'extraction des données du 28 juillet 2023, la durée médiane de suivi des patients dans la cohorte 1 était de 21,9 mois.

Il a été observé dans la cohorte 1 (HER2-positif), un cTRO évalué par l'IRC à 41% (IC95% = [30,4 ; 52,8]) et à 51,6% (IC95% = [38,6 ; 64,5]) dans le sous-groupe de patients HER2-IHC3+.

Les données de tolérance présentées sont issues de l'analyse à l'extraction des données en date du 28 juillet 2023 de l'essai de pivot Herizon-BTC-01 (N= 87) dans les 2 cohortes : avec une durée médiane de suivi de 21,9 mois dans la cohorte 1 et 21,3 mois dans la cohorte 2 et une durée médiane de traitement de 5,55 mois (0,5 – 27,2) dans la cohorte 1 et de 1,84 mois dans la cohorte 2. Les données de tolérance ont montré que :

- la plupart des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) (96,6 %), et 72,4 % ont présenté au moins un EI considéré comme lié au traitement ;
- des EI de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 63,2 % des patients, avec 20,7 % des patients ayant présenté un EI de grade ≥ 3 considéré par l'investigateur comme lié au traitement par zanidatamab,
- deux patients (2,3 %) ont arrêté le traitement par zanidatamab en raison d'un EI. Il s'agissait d'une pneumopathie de grade 3 et d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de grade 2,
- 2 EI d'évolution fatale non reliés au traitement (cholangiocarcinome et insuffisance hépatique). aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par zanidatamab,
- les EI reliés au traitement les plus fréquents (≥ 20 % des patients) étaient les suivants : diarrhée, réaction liée à la perfusion, douleur abdominale, anémie, fatigue, alanine aminotransférase augmentée et aspartate aminotransférase augmentée,
- dans la cohorte 1, 9 patients (11,3%) ont présenté une diminution de la FEVG considérée comme liée au traitement, dont de grade ≥ 3 chez 3 patients (3,8 %).

Au total :

L'essai HERIZON-BTC-01 a démontré un bénéfice clinique important du zanidatamab avec un cTRO de 51,6 % chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, après au moins une précédente ligne de traitement systémique pour la maladie avancée contenant de la gemcitabine en comparaison aux données historiques des traitements de référence de 2^{ème} ligne ou plus (notamment la chimiothérapie par FOLFOX).

Le profil de tolérance de zanidatamab apparaît acceptable avec des effets indésirables similaires au profil de tolérance des thérapies ciblées anti-HER2, sans nouveau signal de tolérance et qui ont pu être pris en charge. La toxicité cardiaque (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) est un risque important identifié (effet de classe pharmacologique des anti-HER2). Compte tenu de ce risque, le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) prévoient une surveillance de la fonction cardiaque des patients et des recommandations de prise en charge en cas de survenue d'une atteinte cardiaque au cours du traitement.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament ZIIHERA 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique :

« ZIIHERA est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, après au moins une précédente ligne de traitement systémique pour la maladie avancée contenant de la gemcitabine ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes

1. Vogel, A. et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 34, 127–140 (2023).
2. Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S. & Uhry, Z. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. (2019).
3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour PEMAZYRE. (2021).
4. Roth, G. S. et al. Biliary tract cancers: French national clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCD, SFED, AFEF, SFRO, SFP, SFR, ACABi, ACHBPT). *European Journal of Cancer* 202, (2024).
5. SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html> (2023).
6. SEER. Survival Rates for Gallbladder Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/gallbladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (2023).
7. Ghidini, M. et al. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer Manag Res* 11, 379–388 (2018).
8. Farhat, M. H. et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol* 14, 3224–3230 (2008).
9. Ayasun, R., Ozer, M. & Sahin, I. The Role of HER2 Status in the Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)* 15, 2628 (2023).
10. Yoo, C. et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *The Lancet Oncology* 22, 1560–1572 (2021).