

Décision n° 2024.0322/DC/SEM du 20 novembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZIIHERA (zanidatamab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 novembre 2024.

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 demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JAZZ PHARMACEUTICALS pour la spécialité ZIIHERA (zanidatamab), reçue le 25 juillet 2024.
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 2 août au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 8 août 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 août 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 1^{er} et 21 octobre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 14 et 23 octobre 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 5 novembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 novembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ZIIHERA (zanidatamab), dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, précédemment traité ».

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

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

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

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la surexpression HER 2 est retrouvée dans près de 15% des cas de cancers des voies biliaires dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas. Son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intrahépatique avec un taux de survie à 5 ans de 10 % pour le stade III et 0% pour le stade IV. Le diagnostic est posé souvent tardivement du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Il s'agit d'une maladie invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients.
- Il existe un traitement approprié puisque le protocole FOLFOX (5FU – acide folinique – oxaliplatine) est recommandé à ce stade de la stratégie thérapeutique, pris en charge et accessible en pratique courante.

En revanche, la CT a considéré qu'il n'existait pas de traitement approprié pour les patients non éligibles au protocole FOLFOX, les soins de support étant la seule alternative dans ce contexte.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée pour les patients qui peuvent recevoir le protocole FOLFOX, en revanche, elle ne peut pas être différée pour les patients qui n'y sont pas éligibles dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié pour ces derniers.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant pour les patients qui pourraient recevoir le protocole FOLFOX puisqu'il s'agit d'un traitement approprié et qu'il n'existe aucune donnée permettant de comparer ZIIHERA (zanidatamab) au protocole FOLFOX. Par ailleurs, le protocole FOLFOX dispose de données d'efficacité de meilleur niveau de preuve (efficacité démontrée sur un critère clinique : la survie globale), par rapport aux données préliminaires d'efficacité, non comparative, pour ZIIHERA (zanidatamab), sur un critère intermédiaire non prédictif d'impact clinique. Le plan de développement n'est pas adapté compte tenu de l'étude présentée d'une part (étude de phase II dont le critère de jugement principal est non clinique et pour laquelle aucune donnée de comparaison versus le protocole FOLFOX ou les soins de support n'est disponible), et de l'absence de donnée attendue à ce stade de la stratégie thérapeutique d'autre part. En outre, le traitement par immunothérapie (inhibiteurs de PD1 / PDL1) recommandé dès la première ligne n'a concerné qu'environ un quart des patients dans l'étude (26,3%), ce qui pose un problème de transposabilité des résultats à la pratique clinique en France.

Néanmoins, s'agissant des patients inéligibles au protocole FOLFOX, la CT a tenu compte du besoin médical majeur pour les patients à ce stade de la stratégie thérapeutique dont le pronostic est particulièrement sombre (aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois). Elle a estimé que **ZIIHERA (zanidatamab)** pouvait être susceptible d'être innovant pour ces patients au regard des résultats préliminaires présentés, fondés sur le taux de réponse objective confirmé de 51,6 %, malgré le faible niveau de preuve apporté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce uniquement pour les patients inéligibles au protocole FOLFOX.

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 :

ZIIHERA (zanidatamab) – 300 mg
Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte 1 flacon – (CIP- 340095900583 0)

du laboratoire JAZZ PHARMACEUTICALS

dans l'indication « 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 et inéligibles au protocole FOLFOX »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier dont la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

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

Article 3

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

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 novembre 2024.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

zanidatamab

ZIIHERA (zanidatamab) 300 mg,**poudre pour solution à diluer pour perfusion****Accès précoce pré-AMM**

Adopté par la Commission de la transparence le 6 novembre 2024

- Cancer des voies biliaires
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique contenant de la gemcitabine et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX »

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique contenant de la gemcitabine et qui sont éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare (la surexpression HER 2 est retrouvée dans près de 15% des cas des cancers voies biliaires dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas) et invalidante avec un diagnostic posé souvent tardivement du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intrahépatique avec un taux de survie à 5 ans de 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV.

Il existe un traitement approprié puisque le protocole FOLFOX est recommandé à ce stade de la stratégie thérapeutique, pris en charge et accessible en pratique courante. Il existe, pour le protocole FOLFOX, des données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. En revanche, la CT a considéré qu'il n'existait pas de traitement approprié pour les patients non éligibles au protocole FOLFOX, les soins de support étant la seule alternative dans ce contexte. Dans le reste du périmètre de l'indication retenu par l'ANSM le protocole FOLFOX est un traitement approprié en 2^{ème} ligne.

La mise en œuvre du traitement peut être différée pour les patients qui peuvent recevoir le protocole FOLFOX, en revanche, elle ne peut pas être différée pour les patients qui n'y sont pas éligibles puisqu'il n'existe pas de traitement approprié pour ces derniers.

Ce médicament n'est pas présumé innovant pour les patients qui pourraient recevoir le protocole FOLFOX puisqu'il s'agit d'un traitement approprié et qu'il n'existe aucune donnée permettant de comparer ZIIHERA (zanidatamab) au protocole FOLFOX. Par ailleurs, le protocole FOLFOX dispose de données d'efficacité de meilleur niveau de preuve (efficacité démontrée sur un critère clinique : la survie globale), par rapport aux données préliminaires d'efficacité, non comparative, pour ZIIHERA (zanidatamab), sur un critère intermédiaire non prédictif d'impact clinique. Le plan de développement n'est pas adapté compte tenu de l'étude présentée d'une part (étude de phase II dont le critère de jugement principal est non clinique et pour laquelle aucune donnée de comparaison versus le protocole FOLFOX en 2ème ligne ou aux soins de support en 3ème ligne et plus n'est disponible), et de l'absence de donnée attendue à ce stade de la stratégie thérapeutique d'autre part. En outre, le traitement par immunothérapie (inhibiteurs de PD1 / PDL1) recommandé dès la première ligne n'a concerné qu'environ un quart des patients dans l'étude (26,3%), ce qui pose un problème de transposabilité des résultats à la pratique clinique en France.

Néanmoins, s'agissant des patients inéligibles au protocole FOLFOX, la CT a tenu compte du besoin médical majeur pour les patients à ce stade de la stratégie thérapeutique dont le pronostic est particulièrement sombre (aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois). Elle a estimé que ZIIHERA (zanidatamab) pouvait être susceptible d'être innovant pour ces patients au regard des résultats préliminaires présentés, fondés sur le taux de réponse objective confirmé de 51,6 %, malgré le faible niveau de preuve apporté.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude de phase de phase IIb ZWI-ZW25-203 (HERIZON-BTC-01)	8
3.3 Profil de tolérance	10
3.4 Synthèse des données d'utilisation	11
3.5 Modification du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	12
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	14
5.2 Absence de traitement approprié	14
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	14
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.5 Recommandations	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, précédemment traité » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 05/11/2024) : « 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 ».
DCI (code ATC) Présentation concernée	zanidatamab (L01FD07) ZIIHERA 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – B/1 flacon (CIP : 34009 590 058 3 0)
Laboratoire	Jazz Pharmaceuticals
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Zanidatamab 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	– 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 – Statut particulier Le zanidatamab fait actuellement l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) depuis le 4 mai 2022
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de zanidatamab est de 20 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (tous les 14 jours) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Le zanidatamab est un anticorps bispécifique de type IgG1 se liant au domaine extracellulaire de l'antigène HER2 humain (épitopes ECD2 et ECD4).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le produit ne dispose d'aucune AMM dans le monde.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 6 novembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer des voies biliaires ou cholangiocarcinome est un cancer qui se développe à partir des cellules biliaires, les cholangiocytes, qui tapissent la paroi des voies biliaires. Les voies biliaires sont les canaux qu'emprunte la bile pour être excrétée par le foie dans l'intestin au niveau du duodénum¹.

Le cholangiocarcinome représente le second cancer du foie après le carcinome hépatocellulaire. Il s'agit d'une tumeur dite « primitive » du foie par opposition aux métastases qui proviennent d'un cancer qui s'est développé dans un autre organe (colon, sein...)¹.

Les cancers des voies biliaires ou cholangiocarcinomes peuvent être subdivisés en 3 sous-groupes de facteurs de risque, de présentation et de pronostic différents : les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (péri-hilaires et distaux) et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire.

Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intra-hépatique. Selon l'American Joint Committee on Cancer, le taux de survie à 5 ans est de 50 % pour le stade I, 30 % pour le stade II, 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV². Au stade avancé, stade auquel ils sont le plus souvent diagnostiqués, les cancers des voies biliaires sont incurables et engagent le pronostic vital à très court terme. Aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois³, 4, 5, 6.

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

Épidémiologie

Le cancer des voies biliaires⁴, 7, 8 est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques⁹ et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques².

¹ AFEF. Le cholangiocarcinome : cancer des voies biliaires. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/cholangiocarcinome/>

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PEMAZYRE en date du 21 juillet 2021.

³ SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>

⁴ Malka D, Blanc JF, Boleslawski E, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Septembre 2023

⁵ C, Botticelli A, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future Prospects. Cancer Management and Research 2019;11: 379–388.

⁶ Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. World J Gastroenterol. 2008 May 28; 14(20): 3224–3230

⁷ Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. Gastroenterology. 2013 December; 145(6).

⁸ Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. Clinical Liver Disease, Vol 17, N°4, avril 2021.

⁹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

L'incidence de ces cancers augmente continuellement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme. Il existe une prédominance masculine (sexe-ratio de 2). A noter que les altérations du gène HER2 (amplifications, surexpression ou parfois mutations) sont retrouvées dans de nombreux types de tumeurs, et notamment dans 15 % des CVB¹⁰.

2.2 Prise en charge actuelle

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

- françaises : le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) sur les cancers des voies biliaires de 2023⁴ ;
- européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2022¹¹ ;
- internationales du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2023¹².

Le seul traitement curatif des cancers des voies biliaires est la résection chirurgicale. Toutefois, seulement 10 à 40% des patients ayant un cholangiocarcinome peuvent en bénéficier au moment du diagnostic¹³. Pour la plupart des patients, diagnostiqués à un stade avancé, la prise en charge consiste en une chimiothérapie à visée palliative en cas d'inéligibilité à la chirurgie. Le choix de la chimiothérapie dépend notamment de l'état général du patient et de l'existence ou non de métastases.

Selon les recommandations françaises (TNCD), le traitement de 1^{ère} ligne est basé sur une immuno-chimiothérapie palliative mais diffère selon l'indice de performance ECOG/OMS :

- 0-1 : protocole CISGEM (cisplatine suivi de gemcitabine ; grade A) plus durvalumab (grade B)
- 2 : gemcitabine en monothérapie (ou CISGEM) (grade B)
- 3-4 : soins de support exclusifs (accord d'experts).

A noter qu'un avis favorable au remboursement a été attribué à KEYTRUDA dans l'indication suivante : « KEYTRUDA en association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique. »¹⁴

Les options suivantes peuvent être proposées aux patients ayant une contre-indication :

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

Les recommandations européennes¹¹ et américaines¹², sont en adéquation avec les recommandations françaises du TNCD : à savoir l'utilisation préférentielle d'une immuno-thérapie par durvalumab¹⁵ ou pembrolizumab associé à la chimiothérapie par gemcitabine + cisplatine en 1^{ère} ligne de traitement

¹⁰ 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).

¹¹ Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Nov 3:S0923-7534(22)04699-3. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

¹² Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Biliary Tract Cancers. Version 1.2023. Mars 2023.

¹³ SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

¹⁴ HAS Avis de la Commission de la Transparence de KEYTRUDA du 27/03/2024

¹⁵ 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

du CVB et les chimiothérapies à base de gemcitabine, cisplatine, capecitabine et oxaliplatine comme alternatives thérapeutiques.

Les recommandations du TNCD pour la 2^{ème} ligne :

En l'absence d'altération moléculaire tumorale ciblable identifiée, selon l'indice de performance ECOG/OMS (et la fonction hépatique) :

- 0-1 : le protocole FOLFOX (en deuxième ligne de chimiothérapie après CISGEM ou gemcitabine en première ligne).

En deuxième ligne et plus, les traitements ciblés sont recommandés en première intention (TNCD et ESMO). Ces traitements recommandés prennent en compte également l'indice de performance : ECOG/OMS 0-2.

En France, seules les thérapies ciblées suivantes disposent d'une AMM :

- PEMAZYRE (pemigatinib)¹⁶ a reçu un SMR faible et une ASMR V en cas de non-éligibilité à un protocole FOLFOX et pour les sous-types de cholangiocarcinome intra-hépatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) en 2^{ème} ligne et plus ;
- « TIBSOVO (ivosidenib) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique ». « TIBSOVO (ivosidenib) a obtenu un SMR modéré et une ASMR IV uniquement dans le sous-groupe des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX »

Par ailleurs, l'immunothérapie par KEYTRUDA (pembrolizumab)¹⁷ a reçu un avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR dont le cancer des voies biliaires non résécables ou métastatiques en 2^{ème} ligne et plus.

Selon ces mêmes recommandations, il n'y a pas de standard de traitement à partir de la 3^{ème} ligne.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- le protocole FOLOFOX en 2^{ème} ligne de traitement indépendamment du statut HER2,
- du fait de l'absence d'AMM et de recommandations, les soins de support peuvent être retenus pour les lignes ultérieures.

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support à partir de la 3^{ème} ligne.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles en 2^{ème} ligne et non couvert à partir de la 3^{ème} ligne. Néanmoins, il persiste un besoin médical

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de PEMAZYRE du 21/07/2021 5

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de KEYTRUDA du 04/01/2023

de disposer de médicaments efficaces améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le dossier déposé s'appuie sur :

- Une étude de phase I (ZWI-ZW25-101) ayant évalué la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale du zanidatamab en monothérapie ou en association à différentes chimiothérapies dans différentes tumeurs exprimant HER2. Du fait de ces objectifs, elle ne sera pas retenue dans cette évaluation.
- **Une étude de phase de phase IIb ZWI-ZW25-203 (HERIZON-BTC-01)** non comparative, ayant évalué l'activité antitumorale du zanidatamab en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou métastatique avec amplification du gène HER2, ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique à base de gemcitabine. Elle sera analysée ci-après.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase de phase IIb ZWI-ZW25-203 (HERIZON-BTC-01)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2 non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'activité antitumorale du zanidatamab en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou métastatique avec amplification du gène HER2, ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique à base de gemcitabine.

L'étude a compté en 2 cohortes :

- la cohorte 1 (n = 80), dont les patients présentaient une amplification de HER2 par hybridation in situ (ISH) et une surexpression de HER2 par immunohistochimie ([IHC] avec un score IHC2+ ou 3+;
- la cohorte 2 (n = 7), dont les patients étaient ISH+ et HER2 avec un score IHC0 ou IHC1+.

Dans la mesure où les patients de la cohorte 2 ne sont pas concernés par l'indication de la présente demande d'accès précoce (la demande concerne les patients HER2 positif avec IHC3+),

Les patients ont été inclus dans l'étude entre le 15/09/2020 et le 16/03/2022, et ils avaient tous reçu au moins une chimiothérapie systémique contenant de la gemcitabine pour une maladie avancée et ayant connu une progression de la maladie après ou ayant développé une intolérance à la thérapie précédente la plus récente.

Population de l'étude

Au total, 87 patients ont été inclus dans l'étude dont 80 patients dans la cohorte 1 (HER2 positif et score IHC2+ ou 3+). L'ensemble des patients ont reçu zanidatamab en monothérapie administré par voie IV à la dose de 20 mg/kg toutes les 2 semaines, soit aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours. Des ajustements de dose et des interruptions temporaires de traitement étaient autorisés en cas de survenue d'EI.

Dans la mesure où les patients de la cohorte 2 (HER2 avec score de surexpression IHC0 ou 1+) ne sont pas concernés par l'indication de la présente demande d'accès précoce, les résultats ne seront présentés dans ce document.

Les patients de la cohorte 1 (n = 80) étaient majoritairement de type asiatique (65,0 %). La majorité (56,3 %) des patients étaient de sexe féminin, l'âge médian était de 64,0 ans (32 – 79), et 48,8 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus.

Concernant les caractéristiques de la maladie, environ trois quarts des patients avaient un score ECOG de 1 à l'inclusion (72,5 %). La majorité des patients avaient un cancer de la vésicule biliaire (51,3 %), suivi du cholangiocarcinome intrahépatique (28,8 %).

Le délai médian entre le diagnostic initial et celui de la maladie métastatique était de 0 mois (0,0 – 72,0), et la majorité des patients avaient une maladie métastatique d'emblée lors du diagnostic initial (53,8 %).

Tous les patients de la cohorte 1 avaient un statut HER2-IHC3+ ou IHC2+, **dont 62 patients IHC3+** et 18 patients (22,5 %) IHC2+.

Tous les patients avaient reçu un traitement anticancéreux antérieur contenant de la gemcitabine, conformément aux critères d'inclusion de l'étude.

Les patients avaient reçu en médiane 1 ligne de traitement anticancéreux antérieur (1 – 7) aux stades localement avancés ou métastatiques. 41,3 % des patients avaient reçu 2 lignes de traitement ou plus.

Le traitement le plus fréquent reçu par les patients était la combinaison gemcitabine – cisplatine (76,3 %), suivi des traitements à base de fluoropyrimidine (33,8 %) et des inhibiteurs de PD1 / PDL1 (26,3 %).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective confirmé (cTRO) de la cohorte 1 évalué par un comité de revue indépendant (CRI). 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.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

Résultats

A la date d'extraction de données du 28/07/2023, la durée médiane de suivi des patients était de 21,9 mois dans la cohorte 1.

Résultats d'efficacité : Critère de jugement principal

- Taux de réponse objective confirmé (cTRO) évalué par un comité indépendant (CRI)

A la date d'extraction de données du 28/07/2023, le cTRO a été de 41,3 % (IC95% = [30,4 ; 52,8]), avec 2 patients (2,5 %) en RC et 31 patients (38,8 %) en RP.

A noter, l'absence formelle d'hypothèses dans le protocole avec des calculs d'IC95% attendus selon des valeurs de réponse observées sous traitement variant de 20% à plus de 50%.

Critères de jugement secondaires

- Survie sans progression (SSP) évaluée par l'ICR

La médiane de SSP a été de 5,49 mois (IC95% = [3,65 ; 7,29]) avec 58 événements notés dont 55 progressions radiologiques et 3 décès. Les taux de SSP à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois étaient respectivement de 67,2 %, 45,3 %, 33,3 % et 28,6 %.

- Survie globale (SG)

La médiane de SG a été de 15,54 mois (IC95% = [10,38 ; 18,46]). Les taux de SG à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois étaient respectivement de 93,6 %, 80,3 %, 69,6 % et 56,2 %.

Analyse en sous-groupe portant sur le niveau d'expression de HER2 par IHC (2+ et 3+) :

L'analyse a suggéré :

- un cTRO de 51,6 % (IC95% = [38,6 ; 64,5]) chez les IHC 3+
- un cTRO de 5,6 % (IC95% = [0,1 ; 27,3]) chez les IHC 2+
- une survie sans progression médiane de 7,16 mois (IC95% = [5,36 ; 9,43]) chez les patients IHC3+ et de 1,72 mois (IC95% = [1,05 ; 3,32]) chez les patients IHC2+
- une médiane de survie globale de 18,07 mois (IC95% = [12,22 ; 23,23]) dans le sous-groupe IHC 3+ (n=62) et de 5,22 mois dans le sous-groupe de patients HER2-IHC2+ (n = 18),

Suite à ces résultats d'analyse exploratoires ayant suggéré une efficacité différente du zanidatamab dans le sous-groupe de patients HER2-IHC3+ par rapport au groupe HER2-IHC2+, le laboratoire a sollicité une demande d'accès précoce restreinte à la population HER2-IHC3+.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'essai HERIZON-BTC-01 à travers de 2 questionnaires génériques. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces données, elles ne seront pas décrites.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues de l'analyse à l'extraction de données en date du 28/07/2023, avec une durée médiane de suivi de 21,9 mois dans la cohorte 1 et 21,3 mois dans la cohorte 2. Les résultats sont présentés pour l'ensemble des patients de la population de tolérance (n=87).

L'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 63,2%. Des EIG ont été rapportés chez environ la moitié des patients (51,7 %).

Deux patients (2,3 %) ont arrêté le traitement par zanidatamab en raison d'un EI, et 3 patients (3,4 %) ont eu une réduction de dose en raison d'un EI.

Trois patients (3,4 %) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement par zanidatamab.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier comprenaient les réactions liées à la perfusion, les toxicités pulmonaires non infectieuses et des événements cardiaques, caractérisés par une diminution absolue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale avant traitement et une valeur absolue < 50 %, et/ou une insuffisance cardiaque de grades ≥ 2.

Vingt-neuf patients (33,3 %) ont rapporté un total de 32 EI de réactions liées à la perfusion, dont 1 EI a été signalé comme un EIG (qui était également un EI de grade 3).

Onze patients (12,6 %) ont rapporté des EI correspondant à la définition d'événements cardiaques potentiels. À la suite d'une revue clinique de ces événements, 5 patients (5,7 %) ont eu 6 événements cardiaques confirmés, qui étaient tous des événements de diminution de la FEVG. Trois de ces événements étaient de grade 2 et 3 étaient de grade 3. Pour un patient (1,1 %), l'EI a été considéré comme un EIG. Sur ces 6 événements cardiaques confirmés, 5 ont été considérés comme liés au traitement.

Tableau 1 : Événements indésirables d'intérêt particulier à l'extraction de données du 28/07/2023 – étude HERIZON-BTC-01

EI d'intérêt particulier, n (%)	Cohorte 1 (n = 80)	Cohorte 2 (n = 7)	Total (n = 87)
Réaction liée à la perfusion	28 (35,0 %)	1 (14,3 %)	29 (33,3 %)
Événements cardiaques potentiels ^a	11 (13,8 %)	0	11 (12,6 %)
Diminution de la FEVG	5 (6,3 %)	0	5 (5,7 %)
Insuffisance cardiaque de grades ≥ 2	11 (13,8 %)	0	11 (12,6 %)
Événements cardiaques confirmés ^b	5 (6,3 %)	0	5 (5,7 %)
Diminution de la FEVG	5 (6,3 %)	0	5 (5,7 %)
Insuffisance cardiaque de grades ≥ 2	5 (6,3 %)	0	5 (5,7 %)
Toxicités pulmonaires non infectieuses	1 (1,3 %)	0	1 (1,1 %)

a Les événements cardiaques potentiels sont définis comme : (1) une diminution de la FEVG ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur à l'inclusion avant traitement avec une FEVG < 50 %, et/ou (2) des événements indésirables de grades ≥ 2 apparus sous traitement et répondant aux critères généraux de l'échelle de mesure de l'insuffisance cardiaque.

b Les événements cardiaques confirmés sont le sous-ensemble des événements cardiaques potentiels qui ont été examinés cliniquement et jugés cohérents avec les événements cardiaques de diminution absolue de la FEVG de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur à l'inclusion avant traitement et de valeur absolue < 50 %, et/ou d'insuffisance cardiaque de grades ≥ 2.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Données d'utilisation issues de l'accès compassionnel en France

Le zanidatamab est disponible en France chez les patients atteints de CVB HER2-positif localement avancé ou métastatique dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnel octroyées par l'ANSM depuis le 04/05/2022. Depuis le 15/03/2024, l'ANSM a précisé les critères d'octroi et a retenu l'indication : « traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires avancé ou métastatique avec amplification du gène HER2 détectée par hybridation in situ, en progression après 2 lignes de traitement systémique pour la maladie non résécable et/ou métastatique ».

A la date du 17 juillet 2024, un total de 18 patients avaient été traités dans le cadre de cet accès compassionnel et 8 patients étaient toujours sous traitement. L'âge médian des patients était de 65 ans. La majorité était de sexe féminin (N=11, 61%). Les types de CVB étaient pour 56% des carcinomes de la vésicule biliaire (10 patients), 22% cholangiocarcinome extrahépatique (périhilaire ou distal, 4 patients), 11% cholangiocarcinome intrahépatique (2 patients), 11% inconnus (2 patients).

Des données de suivi ont pu être obtenues auprès des centres pour les 13 patients qui étaient traités à Gustave Roussy et au CHU de Bordeaux (7 et 6 patients, respectivement). Pour ces patients, la durée médiane de traitement était de 124 jours (durée moyenne 164 jours). Deux patients suivis à Gustave Roussy ont des durées de traitement de plus d'un an : un patient a été traité pendant 560 jours (traitement interrompu pour progression de la maladie) et un patient est traité depuis 448 jours et son traitement est toujours en cours (à la date du dépôt du dossier d'AP).

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Une étude est prévue (résumée ci-après) dans une indication différente de celle évaluée pour cette demande d'AP et concerne la première ligne de traitement du cancer des voies biliaires.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
HERIZON-BTC-302	Etude multicentrique, internationale, randomisée, comparative, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité du zanidatamab en association au traitement standard (chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine ± inhibiteur de PD-L1 [durvalumab ou pembrolizumab]) par rapport au traitement standard seul chez les patients atteints de CVB localement avancé ou métastatique	Résultats attendus pour 2028

Aucune étude de phase 3 en 2^{ème} ligne n'est prévue mais le programme de développement compte un essai académique à l'initiative du groupe UNICANCER (étude SAFIR-ABC10), en cours, multicentrique de phase III, en ouvert dans le CVB localement avancé ou métastatique, évaluant l'efficacité (en termes de survie sans progression) de 6 stratégies de thérapie moléculaire ciblée (dont le zanaditamab) en traitement d'entretien de 1^{ère} ligne après 4 cycles versus le traitement standard.

4. Discussion

Le dossier demande d'accès précoce pré-AMM repose sur des données issues d'une **analyse d'un sous-groupe issu d'une cohorte d'une étude de phase II non comparative** (étude HERIZON BTC-01). La cohorte retenue a inclus des patients atteints d'un cancer des voies biliaires avec un statut HER2 positif dont 62 patients avec un score IHC3+ et 18 patients avec un score IHC2+.

Le résultat sur le critère de jugement principal dans cette cohorte (n=80) a montré un taux de réponse objective confirmé (cTRO) de 41,3 % (IC95% = [30,4 ; 52,8]) composé principalement de réponses partielles (38,8 %).

La médiane de survie sans progression (SSP) a été de 5,49 mois (IC95% = [3,65 ; 7,29]) avec 58 événements notés dont 55 progressions radiologiques et 3 décès.

La médiane de survie globale (SG) a été de 15,54 mois (IC95% = [10,38 ; 18,46]) avec une estimation du taux de SG à 12 mois de 56,2 %.

Le laboratoire a présenté une analyse exploratoire d'efficacité portant sur le niveau d'expression de HER2 par IHC (2+ et 3+). Elle a suggéré :

- un cTRO de 51,6 % (IC95% = [38,6 ; 64,5]) chez les IHC 3+,
- un cTRO de 5,6 % (IC95% = [0,1 ; 27,3]) chez les IHC 2+,
- une survie sans progression médiane de 7,16 mois chez les patients IHC3+et de 1,72 mois chez les patients IHC2+,
- une médiane de survie globale de 18,07 mois dans le sous-groupe IHC 3+ (n=62) et de 5,22 mois dans le sous-groupe de patients HER2-IHC2+ (n = 18).

Sur le plan tolérance, l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 63,2% et celle des événements indésirables graves notée chez environ la moitié des patients (51,7 %).

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère préliminaire des données non comparatives issues d'analyses exploratoires en sous-groupe avec un critère de jugement principal non clinique (taux de réponse objective),
- une population hétérogène au sein de la cohorte avec près de la moitié de l'effectif (41,3%) qui avaient reçu 2 lignes de traitement ou plus,
- l'absence de donnée de comparaison versus le protocole FOLFOX en 2^{ème} ligne ou soins de support en 3^{ème} ligne et plus.
- le traitement par immunothérapie (inhibiteurs de PD1 / PDL1) recommandé dès la première ligne n'a concerné qu'environ un quart des patients (26,3%), ce qui pose un problème de transposabilité des résultats à la pratique clinique en France. Par ailleurs, seuls 21/80 patients (26%) ont préalablement reçu une immunothérapie et l'efficacité du zanidatamab en 2^{ème} ligne dans ce sous-groupe reste incertaine.
- le surcroît de toxicité qui a été noté chez environ la moitié de l'effectif de l'étude en termes d'événements indésirables graves et de grades ≥ 3 ,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans un contexte de maladie à un stade avancé.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il pourrait être attendu un impact supplémentaire de ZIIHERA (zanidatamab) 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la morbidité dans le sous-groupe retenu pour l'accès précoce. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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 Zanidatamab (ZIIHERA) 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, 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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare (la surexpression HER 2 est retrouvée dans près de 15% des cas des cancers voies biliaires dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas) et invalidante avec un diagnostic posé souvent tardivement du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intrahépatique avec un taux de survie à 5 ans de 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié puisque le protocole FOLFOX est recommandé à ce stade de la stratégie thérapeutique, pris en charge et accessible en pratique courante. Il existe, pour le protocole FOLFOX, des données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. En revanche, la CT a considéré qu'il n'existait pas de traitement approprié pour les patients non éligibles au protocole FOLFOX, les soins de support étant la seule alternative dans ce contexte. Dans le reste du périmètre de l'indication retenu par l'ANSM le protocole FOLFOX est un traitement approprié en 2ème ligne.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée pour les patients qui peuvent recevoir le protocole FOLFOX, en revanche, elle ne peut pas être différée pour les patients qui n'y sont pas éligibles puisqu'il n'existe pas de traitement approprié pour ces derniers.

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

Ce médicament n'est pas présumé innovant pour les patients qui pourraient recevoir le protocole FOLFOX puisqu'il s'agit d'un traitement approprié et qu'il n'existe aucune donnée permettant de comparer ZIIHERA (zanidatamab) au protocole FOLFOX. Par ailleurs, le protocole FOLFOX dispose de données d'efficacité de meilleur niveau de preuve (efficacité démontrée sur un critère clinique : la survie globale), par rapport aux données préliminaires d'efficacité, non comparative, pour ZIIHERA (zanidatamab), sur un critère intermédiaire non prédictif d'impact clinique. Le plan de développement n'est pas adapté compte tenu de l'étude présentée d'une part (étude de phase II dont le critère de jugement principal est non clinique et pour laquelle aucune donnée de comparaison versus le protocole FOLFOX en 2ème ligne ou aux soins de support en 3ème ligne et plus n'est disponible), et de l'absence de donnée attendue à ce stade de la stratégie thérapeutique d'autre part. En outre, le traitement par immunothérapie (inhibiteurs de PD1 / PDL1) recommandé dès la première ligne n'a concerné qu'environ un quart des patients dans l'étude (26,3%), ce qui pose un problème de transposabilité des résultats à la pratique clinique en France.

Néanmoins, s'agissant des patients inéligibles au protocole FOLFOX, la CT a tenu compte du besoin médical majeur pour les patients à ce stade de la stratégie thérapeutique dont le pronostic est particulièrement sombre (aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois). Elle a estimé que ZIIHERA (zanidatamab) pouvait être susceptible d'être innovant pour ces patients au

regard des résultats préliminaires présentés, fondés sur le taux de réponse objective confirmé de 51,6 %, malgré le faible niveau de preuve apporté.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ZIIHERA (zanidatamab) dans l'indication « traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique contenant de la gemcitabine et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX ».

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique contenant de la gemcitabine et qui sont éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

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.**