

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

Irinotécan liposomal pégylé

ONIVYDE PEGYLATED  
LIPOSOMAL 4,3 mg/ml,

dispersion à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 11 juin 2025

- Cancer du pancréas métastatique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL « en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement de première intention des patients adultes présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique »**

<p><b>Place dans la stratégie thérapeutique</b></p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration d'un impact supplémentaire sur la survie globale et sur la survie sans progression du protocole NALIRIFOX par rapport à l'association gemcitabine + nab-paclitaxel,</li> <li>– du profil de tolérance marqué notamment par des troubles gastro-intestinaux,</li> <li>– de l'absence de comparaison du protocole NALIRIFOX au protocole FOLFIRINOX, et donc de l'absence de comparaison d'ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé) à l'irinotécan dans sa forme standard,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) (protocole NALIRIFOX) représente une alternative thérapeutique en première intention à administrer dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique. Cette association sera réservée aux patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives versus le protocole FOLFIRINOX, la place d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL par rapport à ce protocole ne peut être précisée.</p>
<p><b>Service médical rendu (SMR)</b></p>	<p><b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM</p>

<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert de la supériorité d'ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé) en association à l'oxaliplatine, à la leucovorine et au 5-fluorouracile (protocole NALIRIFOX) par rapport à l'association gemcitabine/nab-paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• survie globale (SG) avec une différence modeste en médiane de +1,9 mois et un HR = 0,83 (IC<sub>95%</sub> = [0,70 ; 0,99]), et une limite supérieure de l'intervalle de confiance très proche de 1,</li> <li>• survie sans progression (SSP) avec une différence en médiane de +1,8 mois et un HR = 0,69 (IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 0,83]),</li> </ul> </li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de comparaison du protocole NALIRIFOX au protocole FOLFIRINOX, et donc à l'irinotécan dans sa forme standard,</li> <li>– l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,</li> <li>– un profil de tolérance marqué notamment par les affections gastro-intestinales, principalement la diarrhée (70,5% de tous grades et 20% avec un grade ≥3),</li> </ul> <p><b>la Commission considère qu'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) 4,3 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association gemcitabine/nab-paclitaxel.</b></p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à 7350 patients au maximum.
<b>Recommandations particulières</b>	Conformément au RCP, la dose initiale d'ONIVYDE doit être diminuée chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28. Par conséquent, la Commission recommande la recherche systématique du polymorphisme de UGT1A1*28 avant l'instauration du traitement.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>7</b>
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Etude NAPOLI 3	7
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Données issues de l'étude NAPOLI 3	13
3.3.2 RCP	16
3.3.3 Données issues des PSUR	16
3.3.4 PGR	16
3.4 Modification du parcours de soins	16
3.5 Programme d'études	17
<b>4. Discussion</b>	<b>17</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>18</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Juin 2025

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription dans une extension d'indication</b>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL est indiqué en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement de première intention des patients adultes présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique. »
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées</b>	Irinotecan (L01CE02) <b>ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL 4,3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 300 741 5 2)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	LES LABORATOIRES SERVIER
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 14/10/2016 Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication : 25/04/2024 Spécificités : – Statut orphelin de l'AMM : 08/09/2016 – Maintien du statut orphelin dans le cadre de l'extension d'indication faisant l'objet de ce dossier : 25/03/2024 – PGR : version 5.0 du 04/03/2024 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière – Médicament de prescription réservée aux médecins compétents en cancérologie et aux spécialistes et services d'oncologie médicale – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La posologie recommandée d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL est de 50 mg/m <sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 90 minutes. ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL, l'oxaliplatine, la LV et le 5-FU doivent être administrés de façon séquentielle. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur de la topoisomérase 1 (TOP1).
<b>Mécanisme d'action</b>	La substance active d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL est l'irinotécan (inhibiteur de la topo-isomérase I) encapsulé dans un liposome (vésicule lipidique bicouche).
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Prise en charge en Allemagne et en Autriche (indication de l'AMM) – Prise en charge en cours d'évaluation en Suisse – Pour les Etats-Unis, il dispose d'une AMM avec le libellé suivant superposable à l'AMM européenne : « ONIVYDE is a topoisomerase inhibitor indicated in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin, for the

	first-line treatment of adult patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma ».
<b>Autres indications de l'AMM</b>	ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL est également indiqué « en association avec le 5-FU et la LV dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatique, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine ».
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	La CT a déjà évalué ONIVYDE dans l'indication suivante « ONIVYDE en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V (Avis du 19/04/2017) <sup>1</sup>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 28 mai 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 11 juin 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

L'adénocarcinome du pancréas, tumeur touchant la partie exocrine du pancréas, représente 90% des tumeurs pancréatiques.

Les cellules cancéreuses se développent tout d'abord sur le pancréas et se multiplient de manière silencieuse. C'est une fois que la tumeur est formée qu'elle va commencer à perturber le fonctionnement de l'organe et de son environnement.

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

Seulement 10 à 20% des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable<sup>2</sup> du fait d'une expression clinique tardive de la maladie. Les principaux symptômes de l'adénocarcinome du pancréas sont l'amaigrissement, les douleurs abdominales, la perte d'appétit, la fatigue et la jaunisse<sup>3</sup>. Ces symptômes peuvent être variables en fonction de la localisation exacte de la tumeur sur l'organe.

#### Épidémiologie

L'incidence en France a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012<sup>4</sup>. Le nombre de nouveaux cas par an en France en 2023 était de 15 991. L'âge médian du diagnostic est de 74 ans chez les femmes et de 71 ans chez les hommes.

Il s'agit d'un cancer à mauvais pronostic, le taux de survie net standardisé à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 était de 11%<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 avril 2017 relatif à ONIVYDE. Disponible sur le site internet : [ONIVYDE PIC INS Avis3 CT15794](#)

<sup>2</sup> Panorama des cancers en France de l'INCA. Edition 2024. Disponible sur le site internet : [Panorama des cancers 2024.pdf](#)

<sup>3</sup> Fondation pour la recherche sur le cancer. Les cancers du pancréas (dernière consultation le 21/03/2025). Disponible sur le site internet : [Les cancers du pancréas | Fondation ARC](#)

<sup>4</sup> Théaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 9 : Cancer du pancréas (version du 17/05/2024).

## 2.2 Prise en charge actuelle

Au stade avancé, la prise en charge repose majoritairement sur des traitements systémiques dont les objectifs sont d'améliorer la survie globale et la qualité de vie du patient. Plusieurs critères interviennent dans la décision thérapeutique.

Le traitement de première ligne dépend de l'état général du patient et de ses comorbidités.

D'après les recommandations de l'ESMO<sup>5</sup> et les recommandations nationales du TNCD, chez les patients avec un état général préservé (ECOG entre 0-1 et bilirubine  $\leq$  1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et sans comorbidités majeures) le protocole FOLIRINOX (5-FU/LV/irinotécan/ oxaliplatine) ou l'association nab-paclitaxel/gemcitabine sont préconisés.

Chez les patients avec un statut ECOG de 2 et un taux de bilirubine  $\leq$  1,5 LSN l'association nab-paclitaxel/gemcitabine est préconisée. Pour les patients avec un statut ECOG de 2 et un taux de bilirubine  $>$  à 1,5 LSN, un traitement par gemcitabine seul est recommandé.

Pour les patients en mauvais état général (statut ECOG 3-4) des soins de support doivent être envisagés.

Chez les patients avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine, olaparib est une option de traitement d'entretien. Chez les patients en cours de réponse, il est préférable de maintenir la chimiothérapie jusqu'à progression de la pathologie ou toxicité inacceptable.<sup>6</sup>

En cas de progression de la maladie, les traitements recommandés sont peu standardisés et dépendent de l'état général du patient et des traitements antérieurs.

### 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 :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
ABRAXANE (nab-paclitaxel) Bristol-Myers Squibb	En association avec la gemcitabine est indiqué dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes.	15/10/2014	Important	ASMR IV par rapport à la gemcitabine
GEMZAR (gemcitabine) Lilly	Traitement de patients atteints d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique	07/04/1999	Important	ASMR III

Le protocole FOLFIRINOX (association de 5-FU, irinotécan et oxaliplatine) est recommandé par l'ESMO et le TNCD dans le cancer du pancréas métastatique chez les patients ayant un score ECOG (performance statut) compris entre 0 et 1 et un niveau de bilirubine  $\leq$  1,5 LSN.

<sup>5</sup> Conroy T, Pfielffer P, Vilgrain V, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(11):987-1002.

<sup>6</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 décembre 2020 relatif à LYNPARZA. Disponible sur le site internet : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3224942/fr/lynparza-pancreas-16122020-avis-ct18846](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224942/fr/lynparza-pancreas-16122020-avis-ct18846)

## Médicaments non retenus :

Le traitement suivant n'est pas considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

TARCEVA (erlotinib) car bien que disposant d'une AMM « en association à la gemcitabine, erlotinib est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique », il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19/03/2008)

### → Traitements non médicamenteux

Soins de support.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il est cependant nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés améliorant la qualité de vie et la prise en charge de ces patients.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) repose sur les résultats d'une étude de phase III (NAPOLI 3) randomisée, en ouvert, réalisée chez des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de survie globale du protocole NALIRIFOX (irinotécan liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> + oxaliplatine 60 mg/m<sup>2</sup> +5-FU/LV 2400/400 mg/m<sup>2</sup>) versus gemcitabine + nab-paclitaxel.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude NAPOLI 3

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du protocole NALIRIFOX par rapport à l'association nab-paclitaxel plus gemcitabine en termes de survie globale chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique.

L'étude a débuté le 11/02/2020 (1er patient inclus) et l'analyse finale a eu lieu le 23/07/2022.

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

- adénocarcinome du pancréas confirmé par histologie ou cytologie, non précédemment traité au stade métastatique,
- ECOG 0 ou 1,
- maladie métastatique diagnostiquée (selon l'American Joint Committee on Cancer 8ème Edition) dans les 6 semaines avant la sélection.

Les principaux critères de non-inclusion de cette étude étaient :

- traitement antérieur de l'adénocarcinome pancréatique métastatique incluant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou une thérapie expérimentale (cependant, la radiothérapie palliative et l'implantation d'un stent biliaire étaient permises),
- traitement antérieur de l'adénocarcinome pancréatique avec une chimiothérapie en situation adjuvante, sauf si au moins 12 mois s'étaient écoulés depuis la dernière dose et qu'aucune toxicité persistante reliée au traitement n'était présente,
- carcinome pancréatique acinaire ou neuroendocrinien,
- maladie hépatique ou cardiaque active.

## Traitements reçus

Un total de 770 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe NALIRIFOX (n = 383) : aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours :
  - irinotécan liposomal pégylé : 50 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse (iv), perfusion de 90 minutes (± 10 minutes),
  - suivi par oxaliplatine : 60 mg/m<sup>2</sup>, perfusion intraveineuse de 120 minutes (± 10 minutes), possibilité de ne pas l'administrer en cas de toxicité,
  - puis leucovorine (30 minutes après la fin de l'administration de l'oxaliplatine) : 400 mg/m<sup>2</sup>, perfusion intraveineuse de 30 minutes (± 5 minutes),
  - et 5-fluorouracile (dans les 60 minutes après l'administration de leucovorine) : 2400 mg/m<sup>2</sup>, perfusion intraveineuse de 46 heures (± 120 minutes) via une pompe en cas de retour à domicile.
- Groupe gemcitabine + nab-paclitaxel (n = 387) : aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours :
  - nab-paclitaxel : 125 mg/m<sup>2</sup>, perfusion intraveineuse de 35 minutes (± 5 minutes),
  - gemcitabine : 1000 mg/m<sup>2</sup>, perfusion intraveineuse de 30 minutes (± 5 minutes).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- PS-ECOG,
- région géographique (Amérique du nord, Asie de l'Est et reste du monde),
- présence de métastases hépatiques.

La strate Asie de l'Est a finalement été combinée avec le reste du monde pour les analyses stratifiées dû à la petite taille d'échantillon.

## Population de l'étude

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 63,4 ans (56,4% hommes). Le pourcentage de patients âgés de plus de 75 ans était de 6,9% (53/770 patients). Plus de 50% des patients ont été inclus dans des centres en Europe et 30% des patients dans des centres d'Amérique du Nord. La majorité des patients inclus étaient en bon état général : 42,6% avaient un score ECOG de 0 et 57,3% un score ECOG de 1.

**Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude NAPOLI 3 (population ITT N = 770)**

	<b>NALIRIFOX (N = 383)</b>	<b>gemcitabine + nab-paclitaxel (N = 387)</b>	<b>Total (N = 770)</b>
<b>Age (ans)</b>			
Moyenne (ET)	62.8 (9.71)	64.0 (8.34)	63.4 (9.06)
Médiane (Min, Max)	64.0 (20, 85)	65.0 (36, 82)	65.0 (20, 85)
Catégorie			
<65 ans	193 (50.4)	191 (49.4)	384 (49.9)
65-75 ans	163 (42.6)	170 (43.9)	333 (43.2)
>75 ans	27 (7.0)	26 (6.7)	53 (6.9)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	204 (53.3)	230 (59.4)	434 (56.4)
Femme	179 (46.7)	157 (40.6)	336 (43.6)
Manquant	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
<b>Statut Allèle UGT1A1*28, n (%)</b>			
Homozygote	40 (10.4)	45 (11.6)	85 (11.0)
Non-homozygote	339 (88.5)	338 (87.3)	677 (87.9)
Manquant	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (1.0)
<b>PS-ECOGa, n (%)</b>			
0	160 (41.8)	168 (43.4)	328 (42.6)
1	222 (58.0)	219 (56.6)	441 (57.3)
2	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
<b>Localisation géographique, n (%)</b>			
Amérique du Nord	120 (31.3)	122 (31.5)	242 (31.4)
Asie de l'Est	11 (2.9)	11 (2.8)	22 (2.9)
Reste du monde	252 (65.8)	254 (65.6)	506 (65.7)
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>			
1	114 (29.8)	138 (35.7)	252 (32.7)
2	120 (31.3)	108 (27.9)	228 (29.6)
≥3	149 (38.9)	141 (36.4)	290 (37.7)
<b>Présence de métastases hépatiques<sup>a,b</sup>, n (%)</b>			
Oui	307 (80.2)	311 (80.4)	618 (80.3)
Non	76 (19.8)	76 (19.6)	152 (19.7)
<b>Délai entre le diagnostic initial de l'adénocarcinome pancréatique et la date de randomisation (semaines)</b>			
Moyenne (ET)	10.96 (43.808)	13.58 (41.683)	12.28 (42.746)
Médiane (Min, Max)	3.57 (0.6, 651.9)	3.86 (0.4, 323.4)	3.71 (0.4, 651.9)
<b>Délai entre le diagnostic de la maladie métastatique (Stade IV) à l'entrée dans l'étude et la date de randomisation (semaines)</b>			
Moyenne (ET)	3.58 (1.839)	3.88 (1.858)	3.73 (1.854)
Médiane (Min, Max)	3.00 (0.6, 9.1)	3.57 (0.4, 10.9)	3.43 (0.4, 10.9)

	NALIRIFOX (N = 383)	gemcitabine + nab-paclitaxel (N = 387)	Total (N = 770)
<b>Stade au diagnostic initial, n (%)</b>			
Métastatique	344 (89.8)	342 (88.4)	686 (89.1)
Résécable	19 (5.0)	23 (5.9)	42 (5.5)
Localement avancé	17 (4.4)	16 (4.1)	33 (4.3)
A la limite de la résécabilité	3 (0.8)	6 (1.6)	9 (1.2)
<b>Localisation de la tumeur principale pancréatique, n (%)</b>			
Tête	147 (38.4)	156 (40.3)	303 (39.4)
Corps	116 (30.3)	126 (32.6)	242 (31.4)
Queue	115 (30.0)	96 (24.8)	211 (27.4)
Inconnue	5 (1.3)	9 (2.3)	14 (1.8)

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés ; % calculé ainsi (n\*100/N) ; ET : écart-type ; Min : minimum ; Max : maximum.

a Données issues du e-CRF.

b Donnée issue de la question « est-ce que le patient a des métastases hépatiques ? »

**Tableau 3 : Répartition des patients de l'étude NAPOLI 3 selon les facteurs de stratification (population ITT N = 770)**

	NALIRIFOX (N = 383)	gemcitabine + nab-paclitaxel (N = 387)	Total (N = 770)
<b>PS-ECOG, n (%)</b>			
0	168 (43.9)	171 (44.2)	339 (44.0)
1	215 (56.1)	216 (55.8)	431 (56.0)
<b>Localisation géographique, n (%)</b>			
Amérique du Nord	120 (31.3)	122 (31.5)	242 (31.4)
Asie de l'Est	11 (2.9)	11 (2.8)	22 (2.9)
Reste du monde	252 (65.8)	254 (65.6)	506 (65.7)
<b>Présence de métastases hépatiques, n (%)</b>			
Oui	309 (80.7)	309 (79.8)	618 (80.3)
Non	74 (19.3)	78 (20.2)	152 (19.7)

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés ; % calculé ainsi (n\*100/N)

Compte-tenu de l'effectif limité du groupe « Asie de l'Est », il a été regroupé avec les patients « Reste du monde » pour les analyses stratifiées des critères d'efficacité principal et secondaires.

## Critères de jugement

**Le critère principal de l'étude était la survie globale (SG)** évaluée par l'investigateur, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse principale de la survie globale a été réalisée en intention de traiter (ITT).

**Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la survie sans progression (SSP)** (définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de la 1ère progression

documentée de la maladie, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, ou la date de décès toutes causes) **et le taux de réponse objective (TRO)** (défini comme la proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale soit une réponse complète soit une réponse partielle, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1).

Ces critères étaient analysés uniquement si une supériorité sur la survie globale était démontrée pour le groupe NALIRIFOX vs gemcitabine + nab-paclitaxel.

Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient notamment le temps jusqu'à échec du traitement, la durée de réponse, le temps jusqu'à la 1<sup>ère</sup> réponse et la qualité de vie... Ils ne seront pas décrits dans la suite de l'avis.

## Analyses statistiques

Une analyse intermédiaire de la survie globale était planifiée sur la base de 272 décès (à la moitié des événements attendus) et a eu lieu le 12 octobre 2021 avec pour objectifs d'évaluer la supériorité et la futilité de l'intervention. Les seuils de supériorité et de futilité prédéfinis n'ayant pas été franchis, l'étude s'est poursuivie.

L'analyse finale de la SG était planifiée à l'issue de la survenue d'au moins 543 décès pour les 2 groupes de traitement et a été réalisée à la date du 23 juillet 2022 (259 événements (67,6%) dans le groupe NALIRIFOX et 285 (73,6%) dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel).

La méthode de Hwang-Shih-Decani (HSD) a été utilisée pour contrôler l'erreur de type I et les valeurs alpha bilatérales suivantes ont été attribuées :

- 0,006 pour l'analyse intermédiaire,
- 0,048 pour l'analyse finale.

## Résultats sur le critère de jugement principal

### ➔ Effectifs à la date d'analyse (23/07/2022)

A la date de l'analyse finale (23 juillet 2022), 698 patients (90,6%) de la population ITT avaient arrêté le traitement : 326 (85,1%) dans le groupe NALIRIFOX et 372 (96,1%) dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel.

En date du 23/07/2022, 51 patients de l'étude étaient encore sous traitement : 44 (11,5%) dans le groupe NALIRIFOX et 7 (1,8%) dans le groupe contrôle.

La principale raison de l'arrêt des traitements était la progression de la maladie pour 361 (46,9%) patients (184 (48,0%) dans le groupe NALIRIFOX et 177 (45,7%) dans le groupe contrôle), puis la survenue d'un événement indésirable (respectivement 54 (14,1%) et 92 (23,8%)).

### ➔ Résultats sur la survie globale (SG) dans la population ITT (analyse finale)

A la date du 23/07/2022, après un suivi médian de 16,0 mois [15,0 ; 16,8] dans le groupe NALIRIFOX et de 16,3 [15,0 ; 17,5] dans le groupe contrôle, un total de 544 décès a été recensé, dont 259 (67,6 %) dans le groupe NALIRIFOX et 285 (73,6%) dans le groupe contrôle.

L'association NALIRIFOX a démontré sa supériorité par rapport à l'association gemcitabine + nab-paclitaxel sur la survie globale. La médiane de survie globale était de 11,1 mois (IC<sub>95%</sub> [10,0 ; 12,1]) dans le groupe NALIRIFOX et 9,2 mois (IC<sub>95%</sub> [8,3 ; 10,6]) dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel (HR = 0,83, IC<sub>95%</sub> = [0,70 ; 0,99] et p = 0,04).

Les taux de survie à 12 mois étaient de 45,6% (IC<sub>95%</sub> [40,5 ; 50,5]) dans le groupe NALIRIFOX et de 3,5% (IC<sub>95%</sub> [34,6 ; 44,4]) dans le groupe contrôle. A 18 mois, les taux de survie ont été respectivement de 26,2% (IC<sub>95%</sub> [20,9 ; 31,7]) et 19.3% (IC<sub>95%</sub>, [14,8 ; 24,2]).

De nombreuses censures sont observées entre 12 et 18 mois. L'incertitude concernant les causes de ces censures (30,3% de patients censurés vivants dans le groupe traitement et 23,8% dans le groupe contrôle) diminue le degré de confiance sur l'estimation de l'effet.

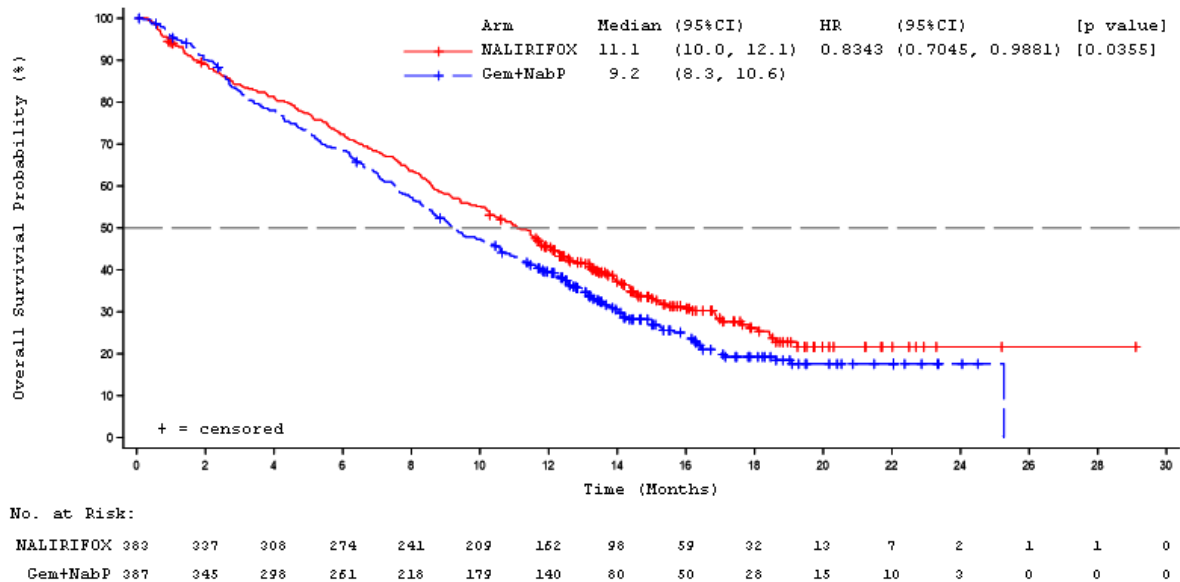


Figure 1 : Résultats de la survie globale dans l'étude NAPOLI 3 - analyse du 23/07/2022 - population ITT

### ➔ Traitements ultérieurs

Un total de 393 patients (52.5%) a eu au moins un traitement anticancéreux ultérieur (50.5% dans le groupe NALIRIFOX et 54.4% dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel),

Les médicaments anticancéreux ultérieurs les plus utilisés ont été gemcitabine (24.3% de patients dans le groupe NALIRIFOX et 15.6% dans le groupe contrôle), nab-paclitaxel (17.6% et 6.1%), gemcitabine + nab-paclitaxel (15.4% et 6.3%) et fluorouracile + acide folinique + irinotécan + oxaliplatine (4.3% et 11.1%).

## Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha

### ➔ Survie sans progression

A la date du 23/07/2022, il y a eu un total de 508 événements de survie sans progression dont 359 progressions de la maladie et 149 décès.

Cela correspond à 249 (65,0%) événements (183 progressions de la maladie (47,8%) et 66 décès (17,2%)) dans le groupe NALIRIFOX et 259 (66,9%) événements dans le groupe contrôle (176 progressions de la maladie (45,5%) et 83 décès (21,4%).

Le protocole NALIRIFOX a démontré sa supériorité par rapport à l'association gemcitabine + nab-paclitaxel dans la population ITT (HR stratifié de 0,69, IC<sub>95%</sub> (0.58, 0.83) (p<0.0001, test du log-rank stratifié).

La médiane de la SSP a été de 7,4 mois (IC<sub>95%</sub> [6,0 ; 7,7]) dans le groupe expérimental et de 5,6 mois (IC<sub>95%</sub> [5,3 ; 5,8]) dans le groupe contrôle.

### → Taux de réponse objective (TRO)

Dans la population ITT, le taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) n'a pas été différent entre les deux groupes : 41,8% (IC<sub>95%</sub>, [36,8 ; 46,9]) dans le groupe traitement versus 36,2% (IC<sub>95%</sub>, [31,4 ; 41,2]) dans le groupe contrôle, avec un odds ratio de 1.26, (IC<sub>95%</sub>, [0,95 ; 1,69] ; p=0,11).

Il y a eu une réponse complète (0,3%) dans chaque groupe, 159 (41,5%) réponses partielles dans le groupe traitement et 139 (35,9%) dans le groupe contrôle.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NAPOLI 3 dans des analyses exploratoires à l'aide de 4 questionnaires : EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26, EQ-5D-5L et PRO-CTCAE. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données issues de l'étude NAPOLI 3

A la date de l'analyse finale du 23/07/2022, l'analyse de tolérance a été réalisée chez les patientes ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, selon le traitement reçu. Au total 749 patients sur les 770 patients inclus ont été inclus dans l'analyse de tolérance : 370 patients dans le groupe NALIRIFOX et 379 dans groupe contrôle.

Durant l'étude, la durée médiane de l'exposition au traitement a été de 24,29 semaines dans le groupe NALIRIFOX et 17,57 semaines dans le groupe contrôle.

Au moins un évènement indésirable (EI) a été rapporté chez 745 patients (99,5%) : 369 (99,7%) dans le groupe NALIRIFOX et 376 (99,2%) dans le groupe contrôle. Des EI de grade  $\geq 3$  ont été rapportés chez 322 patients (87,0%) dans le groupe NALIRIFOX et 326 (86,0%) dans le groupe contrôle.

Tableau 4 : Étude NAPOLI 3 – Résumé des événements indésirables (Analyse en population de tolérance ; date de point : 23/07/2022)

Nombre de patientes, n (%)	NALIRIFOX (n=370)	Gemcitabine + nab-paclitaxel (n=379)
$\geq 1$ EI	99,7%	99,2%
EI de grade $\geq 3$	322 (87,0%)	326 (86,0%)
EIG	201 (54,3%)	195 (51,5%)
Décès	22 (5,9%)	23 (6,1%)

### Événements indésirables tous grades confondus

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes sont résumés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Étude NAPOLI 3 - Événements indésirables (incidence  $\geq 20$  % dans au moins un groupe de traitement) par incidence décroissante (Analyse en population de tolérance ; date de point : 23/07/2022)**

	NALIRIFOX (n=370)	Gemcitabine + nab-paclitaxel (n=379)
Diarrhée	70,5%	36,7%
Nausée	59,5%	42,7%
Anémie	26,2%	40,4%
Vomissement	39,7%	26,4%
Fatigue	32,4%	37,7%
Diminution de l'appétit	36,8%	28,0%
Neutropénie	29,5%	31,9%
Hypokaliémie	31,6%	12,9%
Alopécie	14,1%	31,4%
Asthénie	30,8%	27,4%
Constipation	25,1%	29,8%
Œdème périphérique	14,1%	28,5%
Douleur abdominale	26,5%	20,3%
Pyrexie	10,5%	23,0%
Thrombocytopénie	13,5%	22,7%
Diminution du poids	22,2%	8,7%

### Événements indésirables de grade 3-4

Les EI de grade 3-4 ont concerné 85,4% des patients dans le groupe NALIRIFOX et 85,0% dans le groupe contrôle.

Les EIs de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  de patients ayant rapporté au moins un EI) ont été les suivants :

- Dans le groupe NALIRIFOX : diarrhée (20,3%), neutropénie (14,1%) (ainsi que neutrophiles diminués, 9,7% et neutropénie fébrile, 2,4%), hypokaliémie (15,1%), nausée (11,9%) et anémie (10,5%).
- Dans le groupe contrôle : neutropénie (24,5%) et neutrophiles diminués (13,5%) (ainsi que neutropénie fébrile, 2,4%) et anémie (17,4%).

### Événements indésirables graves

L'incidence des EIG a été de 54,3% dans le groupe NALIRIFOX et de 51,5% dans le groupe contrôle.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ( $\geq 2\%$  de patients ayant rapporté au moins un EIG) ont été les suivants :

- Dans le groupe NALIRIFOX : diarrhée (6,2%), vomissement (5,9%), nausée (4,9%), COVID-19 (4,9%), déshydratation (2,7%), embolie pulmonaire (2,7%), douleur abdominale (2,4%) et fièvre (2,2%).
- Dans le groupe contrôle : septicémie (4,2%), COVID-19 (3,7%), pneumonie (3,4%), fièvre (3,2%), insuffisance rénale aigüe et diarrhée (2,4% chacun), et anémie, thrombose veineuse profonde et douleur abdominale (2,1% chacun).

## **Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt d'au moins un des composants du protocole de traitement**

Un total de 230 patients (30,7%) a eu au moins un EI entraînant un arrêt d'au moins un des composants du protocole de traitement : 118 patients (31,9%) dans le groupe NALIRIFOX et 112 patients (29,6%) dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel.

Dans le groupe NALIRIFOX, les événements indésirables qui ont entraîné le plus fréquemment l'arrêt d'au moins un des composants du protocole de traitement sont : neuropathie périphérique (4,3%), neuropathie sensorielle périphérique (4,3%), neutropénie (2,4%), neurotoxicité (2,2%), plaquettes diminuées (2,2%), polyneuropathie (1,6%), diarrhée (1,4%), nausées (1,4%) et asthénie (1,1%).

## **Événements indésirables ayant conduit à une modification de dose**

Un total de 398 patients (53,1%) a eu au moins un EI menant à une réduction de dose (au moins un composant du protocole de traitement à l'étude) : 208 patients (56,2%) dans le groupe NALIRIFOX et 190 patients (50,1%) dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel.

Dans le groupe NALIRIFOX, les événements indésirables qui ont entraîné le plus fréquemment une modification de dose sont : diarrhée (19,7%), nausées (9,5%), neutropénie (8,9%), neutrophiles diminués (8,9%), vomissement (4,1%), neuropathie périphérique (3,2%), asthénie (3,2%), appétit diminué (3,0%), hypokaliémie (2,4%), anémie (1,9%), neutropénie fébrile (1,6%), thrombocytopénie (1,6%), neuropathie sensorielle périphérique (1,6%), baisse de poids (1,4%), paresthésie (1,4%), inflammation des muqueuses (1,4%), augmentation des ALAT (1,1%) et plaquettes diminuées (1,1%).

## **Décès**

Au total, 45 patients (6,0%) ont eu un EI ayant conduit au décès :

- 22 patients (5,9%) traités dans le groupe NALIRIFOX,
- 23 patients (6,1%) traités dans le groupe contrôle.

Les EI ayant conduit au décès chez 2 patients (0,5%) dans le groupe NALIRIFOX ont été : septicémie, pneumonie, accident vasculaire cérébral (AVC) et AVC ischémique.

Dans le groupe contrôle, les EI ayant conduit au décès chez plus d'un patient ont été : septicémie chez 8 patients (2,1%), pneumonie chez 3 patients (0,8%) et hémorragie chez 2 patients (0,5%).

## **Tolérance des patients avec le statut UGT1A1\*28**

Les patients avec le statut homozygote pour l'allèle UGT1A1\*28 sont à risque d'activité enzymatique UGT plus faible, ce qui peut conduire à des concentrations de SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) plus élevées et donc à une toxicité potentielle associée. Dans l'étude NAPOLI 3, 83 patients dans la population de tolérance avaient un statut homozygote pour l'allèle UGT1A1\*28 : 39 patients dans le groupe NALIRIFOX et 44 dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel. Tous ont eu au moins un événement indésirable.

Les patients qui ont été concernés par un événement indésirable de grade  $\geq 3$  sont au nombre de 31 (79,5%) dans le groupe NALIRIFOX et 34 (77,3%) dans le groupe contrôle.

Un total de 25 patients (30,1%) a eu au moins un EI entraînant un arrêt d'au moins un des composants du protocole de traitement : 15 patients (38,5%) dans le groupe NALIRIFOX et 10 patients (22,7%) dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel.

Vingt-trois patients (59,0%) homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28 dans le groupe NALIRIFOX et 14 patients (31,8%) dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel ont présenté au moins un EI conduisant à une réduction de dose (quel que soit le composant du protocole de traitement à l'étude).

### 3.3.2 RCP

Des effets indésirables liés à l'administration d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL ont été signalés chez 370 patients traités en association avec l'oxaliplatine/5-FU/LV (NALIRIFOX) n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour un adénocarcinome du pancréas métastatique.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence  $\geq 20$  %) sont : diarrhée, nausées, vomissements, appétit diminué, fatigue, asthénie, neutropénie, neutrophiles diminués et anémie.

Les effets indésirables sévères les plus fréquents ( $\geq 5$  % de grade 3 ou 4) sont : diarrhée, nausées, vomissements, appétit diminué, fatigue, asthénie, neutropénie, neutrophiles diminués, anémie et hypokaliémie.

Les effets indésirables graves les plus fréquents ( $\geq 2$  %) sont : diarrhée, nausées, vomissements et déshydratation.

Les effets indésirables observés avec ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL ont entraîné son arrêt définitif chez 9,5 % des patients ; l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement est la neutropénie.

Des réductions de la dose d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL en raison d'événements indésirables (indépendamment de l'évaluation de la relation de causalité) ont été nécessaires chez 52,4 % des patients ; les événements indésirables les plus fréquents ayant nécessité une réduction de la dose ( $\geq 5$  %) sont : diarrhée, nausées, neutropénie et neutrophiles diminués.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL a été interrompu en raison d'événements indésirables (indépendamment de l'évaluation de la relation de causalité) chez 1,9 % des patients ; les événements indésirables les plus fréquents ayant nécessité une interruption du traitement sont les réactions d'hypersensibilité et les réactions liées à la perfusion, qui sont survenues chez 0,5 % des patients.

### 3.3.3 Données issues des PSUR

Durant la période couverte par les PSURs allant du 14/10/2016 au 22/10/2022 (10 derniers PSURs), un nouveau signal de pharmacovigilance a été validé : « pneumonies ».

### 3.3.4 PGR

Le résumé des risques du PGR d'ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé) (version 5.0, 04/03/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Evènements thromboemboliques
Risques importants potentiels	Sans objet
Informations manquantes	Sans objet

## 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.5 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Il s'agit de la demande d'inscription dans une extension d'indication de la spécialité ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) 4,3 ml, dispersion à diluer pour perfusion, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 25/04/2024 : « ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL est indiqué en association à l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique ».

Cette extension d'indication repose sur une étude clinique de phase III (NAPOLI 3) randomisée, en ouvert réalisée chez 770 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de survie globale du protocole NALIRIFOX (irinotécan liposomal pégylé + oxaliplatine + 5-FU/LV 2400/400) versus gemcitabine + nab-paclitaxel.

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 63,4 ans (56,4% hommes). Le pourcentage de patients âgés de plus de 75 ans était de 6,9% (53/770 patients). Plus de 50% des patients ont été inclus dans des centres en Europe et 30% des patients dans des centres d'Amérique du Nord. La majorité des patients inclus avaient un bon état général : 42,6% avaient un score ECOG de 0 et 57,3% un score ECOG de 1.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) en association à l'oxaliplatine, la leucovorine et le 5-fluorouracile (protocole NALIRIFOX) a démontré sa supériorité par rapport à l'association nab-paclitaxel et gemcitabine après un suivi médian de 16,0 mois dans le groupe NALIRIFOX et de 16,3 mois dans le groupe contrôle en termes de :

- Survie globale (SG) : la médiane de survie globale a été de 11,1 mois dans le groupe NALIRIFOX versus 9,2 mois dans le groupe gemcitabine + nab-paclitaxel ; HR = 0,83 (IC<sub>95%</sub> = [0,70 ; 0,99] ; p = 0,04 < au seuil prédéfini de 0,048). On note, une différence modeste en médiane de +1,9 mois, une limite supérieure de l'intervalle de confiance très proche de 1 et de nombreuses censures dont la cause est inconnue.
- Survie sans progression (SSP) : la médiane de la SSP a été de 7,4 mois dans le groupe NALIRIFOX versus 5,6 mois dans le groupe contrôle ; HR = 0,69 (IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 0,83] ; p<0.0001).

Et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu du statut exploratoire de ce critère,
- l'absence de comparaison du protocole NALIRIFOX au protocole FOLFIRINOX, et donc de l'absence de comparaison de la forme pégylée de l'irinotécan (ONIVYDE) à la forme standard de l'irinotécan,
- le fait qu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le taux de réponse objective,
- le surcroît de toxicité par rapport à l'association gemcitabine + nab-paclitaxel, notamment les atteintes gastro-intestinales : la diarrhée avec une fréquence doublée dans le groupe NALIRIFOX (70,5% contre 36,7% dans le groupe comparateur) et notée avec un grade ≥3 chez un patient sur 5 (20%), nausée (59,5% contre 42,7%) et vomissements (39,7% contre 26,4%),

- l'absence de donnée attestant un avantage de la forme pégylée de l'irinotécan sur la forme standard de celui-ci,

compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire du protocole NALIRIFOX contenant ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) sur la morbi-mortalité chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique par rapport à une stratégie différente (protocole nab-paclitaxel + gemcitabine) de celle appliquée en France (protocole FOLFIRINOX). Toutefois l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de la démonstration d'un impact supplémentaire sur la survie globale et sur la survie sans progression du protocole NALIRIFOX par rapport à l'association gemcitabine + nab-paclitaxel,
- du profil de tolérance marqué notamment par des troubles gastro-intestinaux,
- de l'absence de comparaison du protocole NALIRIFOX au protocole FOLFIRINOX, et donc de l'absence de comparaison d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) à l'irinotécan dans sa forme standard,

la Commission considère qu'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) (protocole NALIRIFOX) représente une alternative thérapeutique en première intention à administrer dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique. Cette association sera réservée aux patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot.

Compte tenu de l'absence de données comparatives versus le protocole FOLFIRINOX, la place d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL par rapport à ce protocole ne peut être précisée.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont l'association nab-paclitaxel/gemcitabine et le protocole FOLFIRINOX.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'adénocarcinome du pancréas métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un traitement à visée curative.

- Le rapport efficacité/effets indésirables d'ONIVYDE en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) (protocole NALIRIFOX) est important chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique.
- ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, au regard des alternatives disponibles (cf. 5.1).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse supplémentaire apportée par ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal injectable), en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, au regard de l'association nab-paclitaxel/gemcitabine,
  - de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontrée sur l'organisation des soins,
- de l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie n'a pas été étudié,

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**La Commission considère que le service médical rendu par ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) 4,3 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion, est important dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec un score ECOG 0 ou 1.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) 4,3 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication de l'AMM et à la posologie de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert de la supériorité d'ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé) en association à l'oxaliplatine, à la leucovorine et au 5-fluorouracile (protocole NALIRIFOX) par rapport à l'association gemcitabine/nab-paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, en termes de :
  - survie globale (SG) avec une différence modeste en médiane de +1,9 mois et un HR = 0,83 (IC<sub>95%</sub> = [0,70 ; 0,99]), et une limite supérieure de l'intervalle de confiance très proche de 1,
  - survie sans progression (SSP) avec une différence en médiane de +1,8 mois et un HR = 0,69 (IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 0,83]),

et malgré :

- l'absence de comparaison du protocole NALIRIFOX au protocole FOLFIRINOX, et donc à l'irinotécan dans sa forme standard,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,
- un profil de tolérance marqué notamment par les affections gastro-intestinales, principalement la diarrhée (70,5% de tous grades et 20% avec un grade  $\geq 3$ ),

**la Commission considère qu'ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (irinotécan liposomal pégylé) 4,3 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association gemcitabine + nab-paclitaxel.**

## 5.5 Population cible

La population cible d'ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé), en association à l'oxaliplatine, 5-fluorouracile et leucovorine, est représentée par les patients adultes ayant un adénocarcinome du pancréas métastatique.

En 2023, l'incidence du cancer du pancréas en France a été estimée à 15 991 nouveaux cas par an<sup>2</sup>.

En 2012, l'incidence du cancer du pancréas en France était estimée à 11 662 nouveaux cas par an. A cette date, la base PMSI 2012 identifiait 5 386 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique et traités par chimiothérapie, soit 46% des cas incidents<sup>7</sup>.

En prenant en compte l'augmentation de l'incidence entre 2012 et 2023, le nombre de patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique et traités par chimiothérapie peut être estimé à 7 356 nouveaux patients par an.

Les patients candidats à une chimiothérapie peuvent avoir un statut ECOG entre 0 et 2. Cependant, il est difficile d'identifier le nombre de patients éligible à ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé), en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) (protocole NALIRIFOX) qui correspond aux patients ECOG 0 ou 1. Cette population est donc probablement surestimée.

**La population cible est estimée à 7350 patients au maximum.**

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 15 octobre 2014 relatif à ABRAXANE. Disponible sur le site internet : [Haute Autorité de Santé - ABRAXANE \(paclitaxel\), taxane](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/2014-10-15-abraxane)