

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

durvalumab

**IMFINZI 50 mg/ml,**

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Cancer des voies biliaires
- Adulte
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans l'indication « IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique »**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Dans le traitement du cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique, IMFINZI (durvalumab), en association avec la gemcitabine et le cisplatine, est un traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<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><b>Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie gemcitabine + cisplatine.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'une supériorité du durvalumab associé à la gemcitabine et au cisplatine par rapport à l'association gemcitabine et cisplatine seule, dans une étude randomisée, en double aveugle, en termes de survie globale (SG, critère de jugement principal) et de survie sans progression (SSP, critère de jugement secondaire hiérarchisé),</li> <li>- de la quantité d'effet jugée modeste mais significative, avec une différence absolue sur la médiane de SG de 1,3 mois avec un HR= 0,80 ; IC<sub>97%</sub> [0,64 ; 0,99]),</li> <li>- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie,</li> <li>- d'un profil de tolérance considéré comme acceptable,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles et l'évolution des recommandations de la prise en charge du cancer avancé des voies biliaires</li></ul> <p>la Commission considère qu'IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) par rapport à la chimiothérapie gemcitabine + cisplatine dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à un maximum de 3 220 patients par an.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude TOPAZ-1	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Etude TOPAZ-1	14
3.3.2 Données issues du PBRER	16
3.4 Données d'utilisation	16
3.4.1 Données issues de l'accès précoce	16
3.4.2 Données issues d'une étude observationnelle	16
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
3.6 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	18
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

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 2023

# 1. Contexte

<b>Cadre procédural de l'avis</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées*</b>	durvalumab (L01FF03) <b>IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) – 1 flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	ASTRAZENECA
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	– <b>Indication de l'AMM</b> : « IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique ». – <b>Périmètre de l'indication concerné par la demande</b> : similaire à l'indication de l'AMM.
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2018 – dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine »  Date des rectificatifs et teneur : – 27/08/2020 : Extension d'indication « en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE) » – <b>16/12/2022 : Extension d'indication</b> « en association avec la gemcitabine et le cisplatine, pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique »  Spécificités : AMM associé à un PGR européen Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) <b>Statuts particuliers</b> – <b>Autorisation d'accès précoce pré-AMM</b> le 22/09/2022 dans l'indication : « en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique »

	<p>– Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC<sup>1</sup>) dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 &lt; 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu) »</p>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>La dose recommandée d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie est de 1 500 mg toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie.</p> <p>IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'un inhibiteurs PD-1/PDL-1 (<i>Programmed cell death protein 1/death ligand 1</i>).</p>
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>Anticorps monoclonal entièrement humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1).</p>
<b>Information au niveau international*</b>	<p>En Europe, la spécialité IMFINZI est en cours d'évaluation dans cette indication en Espagne, Italie, Royaume-Uni, Belgique et Allemagne.</p> <p>Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 02/09/2022 à la spécialité IMFINZI dans l'indication : « <i>IMFINZI, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC)</i> ».</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>« IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 5.1 du RCP). »</p> <p>« IMFINZI est indiqué en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). »</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<p>– Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 10 mai 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 24 mai 2023.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire : 21 juin 2023.</li> </ul> <p>– Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non</p> <p>– Expertise externe : Non</p>

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

<sup>1</sup> ANSM. IMFINZI® 50 mg/ml RTU. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/imfinzi-50-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

## 2. Environnement médical

### 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 duodénum<sup>2</sup>.

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...)<sup>2</sup>.

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.

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

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<sup>3</sup>. 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 IV<sup>4</sup>. 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<sup>5</sup>. 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<sup>5,6,7,8</sup>.

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 biliaires<sup>6,9,10</sup> est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>11</sup> et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> AFEF. Le cholangiocarcinome : cancer des voies biliaires. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/le-cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires/>

<sup>3</sup> SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PEMAZYRE en date du 21 juillet 2021. Disponible sur : [file:///C:/Users/jbousse/Downloads/CT-19165\\_PEMAZYRE\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19165.pdf](file:///C:/Users/jbousse/Downloads/CT-19165_PEMAZYRE_PIC_INS_AvisDef_CT19165.pdf)

<sup>5</sup> SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>.

<sup>6</sup> Malka D, Bernardini D, Boudjema K, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Juillet 2022

<sup>7</sup> Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future Prospects. *Cancer Management and Research* 2019;11 379–388.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013 December; 145(6).

<sup>10</sup> Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Clinical Liver Disease*, Vol 17, N°4, avril 2021.

<sup>11</sup> 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).

## 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 2022<sup>6</sup> ;
- européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2022<sup>12</sup> ;
- internationales du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2023<sup>13</sup>.

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 diagnostic<sup>14</sup>. 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)<sup>6</sup>**, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est basé sur une 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).

Les options suivantes peuvent être proposées aux patients ayant une contre-indication<sup>6</sup> :

- 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 européennes<sup>12</sup> et américaines<sup>13</sup>, sont en adéquation avec les recommandations françaises du TNCD : à savoir l'utilisation préférentielle de l'association durvalumab + gemcitabine + cisplatine en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du CVB et les chimiothérapies à base de gemcitabine, cisplatine, capecitabine et oxaliplatine comme alternatives thérapeutiques.

En deuxième ligne et plus, les traitements ciblés sont recommandés en première intention (TNCD et ESMO). Ces traitements recommandés dépendent de la présence d'altération moléculaire tumorale ciblable et sur l'indice de performance ECOG/OMS 0-2.

En France, seules deux thérapies ciblées ont l'AMM :

- PEMAZYRE (pemigatinib)<sup>15</sup> 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

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Biliary Tract Cancers. Version 1.2023. Mars 2023.

<sup>14</sup> SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de PEMAZYRE du 21/07/2021 5

ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) en 2<sup>ème</sup> ligne et plus ;

- KEYTRUDA (pembrolizumab)<sup>16</sup> 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 no résecables ou métastatiques en 2<sup>ème</sup> ligne et plus.

Il est à noter que les recommandations américaines<sup>12</sup> préconisent également d'autres thérapies ciblées dès la 1<sup>ère</sup> ligne, en fonction des altérations moléculaires tumorales.

### → Traitements médicamenteux

L'identification des alternatives a été faite dans le champ de l'AMM. Les alternatives de la spécialité IMFINZI (durvalumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique, utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résecable ou métastatique.

Aucun des traitements recommandés en première ligne<sup>12,13,14</sup> ne dispose d'une AMM pour le traitement des cancers des voies biliaires. Cependant, les protocoles de chimiothérapies suivants sont utilisés dans cette population :

- CISGEM (gemcitabine + cisplatine)
- Gemcitabine en monothérapie
- En cas de contre-indication au cisplatine : GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine)
- En cas de contre-indication à la gemcitabine : CAPOX (capecitabine + oxaliplatine)

### → Traitements non-médicamenteux

Pour les tumeurs non résecables mais limitées au foie, les traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent être discutés.

Pour le cholangiocarcinome intrahépatique uniquement, THERASPHERE, dispositif médical composé de microsphères en verre, biocompatibles, contenant de l'yttrium-90, un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans aucune émission gamma primaire, est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou radioembolisation, aussi appelée « curiethérapie » qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur, sans toutefois causer d'occlusion artérielle.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication retenue par la CNEDIMTS	Date de l'avis de la CNEDIMTS	Service attendu (SA)	Amélioration du service attendu (ASA)	Prise en charge
THERASPHERE (Microsphères d'Yttrium-90) Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)	Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résecables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ;</li> </ul>	28/01/2020	Suffisant (avec un ISP)	Amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.	Oui

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de KEYTRUDA du 04/01/2023

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une absence de diffusion extra-hépatique ;</li> <li>- Une charge tumorale &lt;50% et un score Child-Pugh A-B.</li> </ul>				
<p>En deuxième ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intra-hépatiques, réfractaires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, sans association, chez des patients présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un état général préservé (indice fonctionnel <math>\leq 1</math>) ;</li> <li>- Une charge tumorale <math>\leq 25\%</math> et bilirubinémie <math>\leq 2</math> mg/dL.</li> </ul>	28/01/2020	Insuffisant	-	Non

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par des protocoles de chimiothérapie. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation d'IMFINZI (durvalumab) repose sur une étude de phase III (TOPAZ-1), de supériorité, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle réalisée chez des patients non précédemment traités pour un cancer des voies biliaires au stade localement avancé non résécable, récurrent ou métastatique.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude TOPAZ-1

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de durvalumab en ajout de la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine (D+GC) puis en monothérapie, par rapport à la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine + placebo (GC + placebo), en termes de survie globale chez 685 patients adultes non précédemment traités pour un cancer des voies biliaires au stade localement avancé non résécable, récurrent ou métastatique.

Les principaux critères d'inclusions étaient :

- patients âgés de 18 ans ou plus ;
- adénocarcinome des voies biliaires, y compris cholangiocarcinome (intra-hépatique ou extra-hépatique) et carcinome de la vésicule biliaire, non résécable au stade localement avancé, ou métastatique ;
- maladie non précédemment traitée si non résécable ou métastatique d'emblée ;
- score de performance ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion ;

- au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1 à l'inclusion

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe D+GC** : durvalumab 1500 mg en perfusion I.V. toutes les 3 semaines, en ajout au cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> et à la gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> (administrés aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 8 cycles maximum, suivi du durvalumab 1500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines (*posologie de l'AMM*).
- **Groupe GC + placebo** : placebo en perfusion I.V. toutes les 3 semaines, en ajout au cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> et à la gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> (administrés aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 8 cycles maximum, suivi du placebo seul toutes les 4 semaines (*posologie de l'AMM*).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : statut de la maladie (non résecable d'emblée versus récurrent) et le site tumoral primitif (cholangiocarcinome intrahépatique versus cholangiocarcinome extrahépatique versus tumeur de la vésicule biliaire).

Le cross-over entre les groupes de traitement n'était pas permis dans cette étude.

## Critère de jugements

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), définie par le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause (Population FAS).

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha était la survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur et définie par le délai entre la randomisation et la progression objective selon les critères RECIST1.1 ou le décès quelle qu'en soit la cause.

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.

Deux analyses intermédiaires (AI-1 et AI-2) et une analyse finale (AF) étaient prévues pour l'évaluation de l'efficacité :

- AI-1 : une analyse intermédiaire était prévue pour évaluer l'efficacité de l'association en termes d'activité clinique (taux de réponse et durée de la réponse). Il était prévu que l'AI-1 ait lieu lorsqu'au moins 200 patients auraient été suivis pendant au moins 32 semaines ou lorsque le dernier patient aurait été randomisé selon la date la plus tardive.
- AI-2 : cette analyse intermédiaire était prévue lorsque 397 événements de SG auront été rapportés (59% de maturité) ;
- AF : cette analyse était prévue lorsque 496 événements de SG auront été rapportés (74% de maturité) ;

Concernant le contrôle de la multiplicité des analyses, une dépense du risque alpha de 0,1% a été alloué à l'AI-1. Un risque alpha de 4,9% (bilatéral) a été alloués pour les analyses de la SG et la SSP avec une approche combinée d'allocation du risque alpha pour les 2 analyses de la SG (AI-2 et AF), via la fonction de dépenses du risque alpha d'O'Brien Fleming, et une procédure de test hiérarchique. Ainsi la SSP sera analysée uniquement si la SG a été statistiquement significative à l'AI-2 ou AF.

A noter, l'amendement du 01/03/2021 du protocole qui avait pour objectif de modifier le test utilisé pour l'analyse finale de la survie globale. En effet, un test statistique de Fleming Harrington (avec des poids favorisant les différences tardives) a été choisi, plutôt qu'un test du log-rank (qui donne le même poids à tous les événements), pour cette analyse finale. Le test du log-rank a lui été ajouté en analyse de sensibilité pour cette analyse finale,

## Population de l'étude

Un total de 685 patients ont été randomisés avec 341 patients dans le groupe D + GC et 344 patients dans le groupe GC + placebo.

Cinq patients n'ont pas reçu le traitement (4 patients décédés avant son instauration et retrait du consentement d'un patient).

La durée médiane de suivi a été de 13,7 mois dans le groupe D+GC versus 12,6 mois dans le groupe GC + placebo. La proportion de patients toujours en cours de traitement au moment de l'analyse était de 18,6% dans le groupe D+GC versus 5,8% dans le groupe GC + placebo. Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression radiologique de la maladie (56,2% dans le groupe D+GC et 69,6% dans le groupe GC + placebo).

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	D + GC N=341	GC + placebo N=344	Total N=685
<b>Age, ans</b>			
Médiane (Min-Max)	64 (20-84)	64 (31-85)	64 (20-85)
< 65 ans, n (%)	181 (53,1)	184 (53,5)	365 (53,3)
65 à < 75 ans, n (%)	122 (35,8)	114 (33,1)	236 (34,5)
≥ 75 ans, n (%)	38 (11,1)	46 (13,4)	84 (12,3)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Femme	172 (50,4)	168 (48,8)	340 (49,6)
Homme	169 (49,6)	176 (51,2)	345 (50,4)
<b>Site tumoral primitif, n (%)</b>			
Cholangiocarcinome intra hépatique	194 (56,9)	197 (57,3)	391 (57,1)
Cholangiocarcinome extra hépatique	62 (18,2)	63 (18,3)	125 (18,2)
Tumeur de la vésicule biliaire	85 (24,9)	84 (24,4)	169 (24,7)
<b>Statut de la maladie (selon IVRS), n (%)</b>			
Non résécable d'emblée	274 (80,4)	276 (80,2)	550 (80,3)
Récurrent	67 (19,6)	68 (19,8)	135 (19,7)
<b>Stade de la maladie, n (%)</b>			
Localement avancé uniquement	38 (11,1)	57 (16,6)	95 (13,9)
Métastatique	303 (88,9)	286 (83,1)	589 (86,0)
<b>Score ECOG, n (%)</b>			
0	173 (50,7)	163 (47,4)	336 (49,1)
1	168 (49,3)	181 (52,6)	349 (50,9)
<b>Statut virologique</b>			
Absence d'hépatite virale	187 (54,8)	174 (50,6)	361 (52,7)
Toute hépatite virale B	69 (20,2)	81 (23,5)	150 (21,9)
Antécédent d'hépatite C	8 (2,3)	10 (2,9)	18 (2,6)
Manquant	82 (24,0)	83 (24,1)	165 (24,1)
<b>Statut PD-L1</b>			
Elevé (TIP ≥ 1%)	197 (57,8)	205 (59,6)	402 (58,7)

Faible/négatif (TIP < 1%)	103 (30,2)	103 (29,9)	206 (30,1)
Manquant	41 (12,0)	36 (10,5)	77 (11,2)

L'âge médian (min – max) était de 64 ans (20- 85 ans), avec 46,7% des patients âgés de 65 ans ou plus). L'origine géographique était l'Asie pour 54,6 % des patients.

Le cholangiocarcinome intrahépatique était l'entité la plus fréquente (57,1%) suivi par la tumeur de la vésicule biliaire (24,7%) puis par le cholangiocarcinome extrahépatique (18,2%). La majorité (80,3%) des patients avait une tumeur non résécable d'emblée et 19,7% étaient en rechute. Le délai médian entre la progression de la maladie la plus récente et la randomisation était de 15 jours. Une atteinte ganglionnaire concernait 51,7% des patients, une atteinte hépatique chez 42,8% des patients et des métastases osseuses chez 7,3% des patients.

Les traitements systémiques antérieurs du cancer des voies biliaires comprenaient une chimiothérapie cytotoxique adjuvante (7,6% des patients) et une radiothérapie (2,8%). 27,2% des patients avaient subi antérieurement des interventions chirurgicales pour le cancer des voies biliaires (à visée curative pour 19,1% et à visée non curative pour 8,0%).

### Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse à l'extraction de base du 11/08/2021 constituait initialement l'analyse intermédiaire de la SG. Après un suivi médian de 13,7 mois dans le groupe D+GC et de 12,6 mois dans le groupe GC + placebo, un total de 424 décès a été rapporté (soit une maturité des résultats de survie globale de 61,9%) sur les 496 décès attendus : 198 dans le groupe D+GC (58,1%) versus 226 dans le groupe GC + placebo (65,7%).

**Durvalumab en association avec la gemcitabine et le cisplatine a démontré sa supériorité par rapport à l'association gemcitabine et cisplatine seule sur la survie globale : HR= 0,80 ; IC<sub>97%</sub> [0,64 ; 0,99] ; p=0,02117. La médiane de survie globale a été de 12,8 mois IC<sub>95%</sub> [11,1 ; 14,0] dans le groupe D+GC versus 11,5 mois IC<sub>95%</sub> [10,1 ; 12,5] dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,3 mois en faveur du groupe D+GC.**

Compte tenu de la différence statistiquement significative ( $p < \text{seuil prédéfini } 0,03$ ), cette analyse intermédiaire a été considérée comme **l'analyse finale** de la survie globale.

La survie à 24 mois était d'environ 25 % (IC<sub>95%</sub> [17,9 ; 32,5]) dans le groupe D + GC versus environ 10 % (IC<sub>95%</sub> [4,7 ; 18,8]) dans le groupe GC + placebo.

Tableau 1. Résultats sur les pourcentages de survie globale en population FAS

	D + GC N=341	GC + placebo N=344
Pourcentages de survie à :		
12 mois% [IC <sub>95%</sub> ]	54,1 [48,4 ; 59,4]	48,0 [42,4 ; 53,4]
18 mois% [IC <sub>95%</sub> ]	35,1 [29,1 ; 41,2]	25,6 [19,9 ; 31,7]
24 mois% [IC <sub>95%</sub> ]	24,9 [17,9 ; 32,5]	10,4 [4,7 ; 18,8]

<sup>17</sup> Significatif au seuil défini <0,03 selon la procédure de dépense de l'alpha de Lan-De Mets

Plusieurs analyses de sensibilité prévues au protocole ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Les résultats de plusieurs analyses en sous-groupes prévues au protocole sont exploratoires, l'étude n'ayant pas été construite pour conclure sur les différents sous-groupes.

**A la date du 25/02/2022**, correspondant à un suivi médian de 19,9 mois dans le groupe D+GC et de 18,7 mois dans le groupe GC + placebo, un total de 248 décès a été rapporté dans le groupe D+GC (72,7 %) versus 279 dans le groupe GC + placebo (81,1 %).

Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse finale ont été observé : HR= 0,76 ; IC<sub>95%</sub> [0,64 ; 0,91]. La médiane de survie globale a été de 12,9 mois IC<sub>95%</sub> [11,6 ; 14,1] dans le groupe D+GC et de 11,3 mois IC<sub>95%</sub> [10,1 ; 12,5] dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,6 mois en faveur du groupe D+GC.

L'analyse selon la méthode de Kaplan Meier a montré des courbes similaires pour les deux groupes jusqu'à 6 mois de suivi, celles-ci se séparant ensuite en faveur de D+GC.

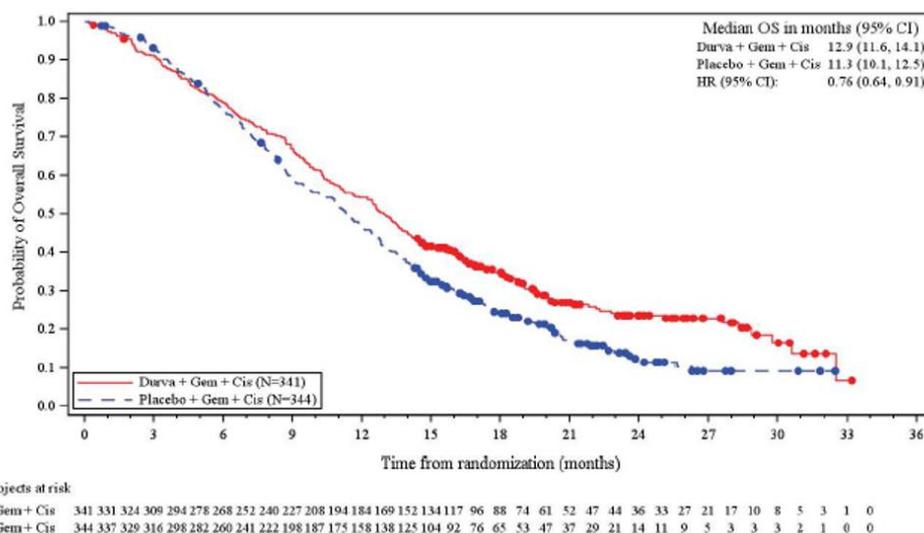


Figure 1. Courbes de Kaplan Meier de la SG du groupe D+GC versus le groupe GC+placebo, population FAS (cut-off du 25/02/2022)

## Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

A la date de l'analyse intermédiaire de la survie sans progression (extraction du 11/08/2021), correspondant à un suivi médian chez les patients censurés de 9,2 mois dans le groupe D+GC et de 6,9 mois dans le groupe GC + placebo, un total de 573 événements de progression a été rapporté (soit une maturité des résultats de survie sans progression de 84,0%) : 276 dans le groupe D+GC (80,9%) versus 297 dans le groupe GC + placebo (86,3%).

**Durvalumab en association avec la gemcitabine et le cisplatine a démontré sa supériorité par rapport à l'association gemcitabine et cisplatine seule sur la survie sans progression : HR=0,75 ; IC<sub>95%,19%</sub> [0,63 ; 0,89] ; p = 0,00118). La médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois IC<sub>95%</sub> [6,7 ; 7,4] dans le groupe D+GC et de 5,7 mois IC<sub>95%</sub> [5,6 ; 6,7] dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,5 mois en faveur du groupe D+GC.**

Compte tenu de la différence statistiquement significative ( $p < \text{seuil prédéfini } 0,0481$ ), cette analyse intermédiaire a été considérée comme **l'analyse finale** de la survie sans progression.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TOPAZ-1 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC-QLQ-C30<sup>19</sup> et EORTC QLQ-BIL21<sup>20</sup>. 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 Etude TOPAZ-1

La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 680 patients : 338 dans le groupe D+GC et 342 dans le groupe GC + placebo.

A l'extraction de base du 11/08/2021, le nombre de cycles de chimiothérapie reçus était similaire entre les groupes (médiane de 8 cycles). La durée médiane de traitement par durvalumab était de 7,3 mois et celle du placebo de 5,8 mois.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement (99% dans chacun des groupes) avec une proportion similaire de patients ayant rapporté un EI de grades 3-4 de 75,7% et 77,8% respectivement dans les groupes D+GC et GC + placebo.

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement ont été de 92,9% dans le groupe D+GC et de 90,1% dans le groupe GC + placebo. Au moins un EI de grades 3-4 considéré comme lié au traitement a été rapporté chez environ deux tiers des patients (62,7% vs 64,9%).

Les événements indésirables (toutes causes) les plus fréquents ont été d'ordre hématologique et gastro-intestinal dans les 2 groupes de traitement. Les plus fréquemment rapportés (>30% des patients d'un groupe) ont été : anémie (48,2% vs 44,7%), nausées (40,2% vs 34,2%), constipation (32,0% vs 28,9%), neutropénie (31,7% vs 29,8%) et diminution du nombre de neutrophiles (26,9% vs 31,0%). Ils ont été généralement rapportés avec une fréquence similaire entre les deux groupes de traitement et reflètent les toxicités attendues avec la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine.

Les types d'EI considérés comme liés aux traitements plus fréquents dans le groupe D+GC que dans le groupe GC + placebo (différence > 3% entre les groupes) ont été : hypothyroïdie (6,2% vs 2,3%) et éruption cutanée maculopapuleuse (4,1% vs 1,5%).

Parmi les EI de grades 3-4 considérés comme liés au traitement, les plus fréquents (> 10% d'un groupe) ont été : diminution du nombre de neutrophiles (20,7% vs 25,4%), anémie (18,9% vs 18,7%) et neutropénie (19,2% vs 20,2%).

<sup>19</sup> EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item*) : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible.

<sup>20</sup> EORTC QLQ-BIL21 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer*) : module complémentaire du questionnaire générique EORTC QLQ-C30 pour les patients atteints de cholangiocarcinome et de cancer de la vésicule biliaire.

La fréquence des événements indésirables graves (EIG) a été similaire entre les groupes de traitement (47,3% dans le groupe D+GC et 43,6% dans le groupe GC + placebo). Seule la cholangite (7,4% vs 5,0%) et l'anémie (3,6% vs 1,2%) ont été rapportées avec une fréquence légèrement plus élevée (différence >2% entre les groupes) dans le groupe D+GC que dans le groupe GC + placebo.

Les EIG considérés comme liés au traitement avaient des fréquences similaires dans les groupes D+GC et GC + placebo (15,7% vs 17,3%). Le seul événement indésirable lié au traitement rapporté avec une fréquence supérieure à 2% a été l'anémie dans le groupe D+GC.

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement a été de :

- 13,0% (44/338) dans le groupe D+GC (43/44 patients ont arrêté la gemcitabine et/ou le cisplatine et 21/44 le durvalumab) ;
- 15,2% (52/342) dans le groupe placebo + GC (47/52 patients ont arrêté la gemcitabine et/ou le cisplatine et 18/52 le placebo).

Au total, 26 patients sont décédés suite à un EI :

- 12 (3,6%) dans le groupe D+GC, dont 2 ont été jugés relié au traitement ;
- 14 (4,1%) dans le groupe GC + placebo, dont 1 a été considéré comme lié au traitement.

Dans le groupe D+GC, les 2 décès considérés comme liés au traitement étaient :

- un AVC ischémique survenu le jour de la première dose de traitement chez un homme de 79 ans ayant un antécédent d'embolie pulmonaire et traité par tinzaparine. La veille de la première administration du traitement, le patient avait un temps de prothrombine activée de 62,4 secondes (normal : 25-35) et un INR (International Normalized Ratio) de 1 (normal 1-1,2) ;
- une insuffisance hépatique survenue au jour 5 suivant la première dose de traitement chez un homme de 42 ans. Le patient a présenté à la fois un EIG de cholangite et d'insuffisance hépatique et était atteint d'un adénocarcinome des canaux biliaire périhilaire.

Le décès considéré comme lié au traitement survenu dans le groupe GC + placebo était un cas de polymyosite.

Certains événements d'intérêt particulier, relatifs au profil de tolérance connu du durvalumab ont fait l'objet d'une analyse spécifique.

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 144 (42,6%) patients dans le groupe D+GC et chez 109 (31,9%) patients dans le groupe GC + placebo.

43 (12,7%) patients du groupe D+GC et 16 (4,7%) du groupe GC + placebo ont rapporté un événement indésirable immuno-médié (Elim). La fréquence plus élevée des Elim dans le groupe D+GC a été principalement attribuable aux endocrinopathies (par exemple événements hypothyroïdiens) et aux dermatites/éruptions cutanées. Les Elim ont été majoritairement de grades 1 ou 2, ceux de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 8 (2,4%) patients du groupe D+GC et 5 (1,5%) du groupe GC + placebo. Ils étaient rarement graves (1,8% vs 1,5%), ne conduisaient qu'exceptionnellement à l'arrêt du traitement (0,9% vs 1,2%) et aucun décès pour cause d'Elim n'a été rapporté dans le groupe D+GC (vs 1 cas de polymyosite d'issue fatale dans le groupe GC + placebo).

A l'extraction de base du 25/02/2022, les données de tolérance rapportées sont cohérentes avec les données issues de l'extraction de base du 11/08/2021. Depuis cette première analyse, les événements suivants ont été observés dans le groupe D + GC :

- 1 EIG fatal (COVID-19 pneumonie) non relié au traitement ;
- 9 patients ont rapporté au moins 1 EIG non fatal non relié au traitement ;
- 2 EI de grade 3, relié au traitement : hyperglycémie et anémie ;
- 11 EI de grade 3, non relié au traitement
- 16 patients ont rapporté au moins un EI de grades 1-2.

### 3.3.2 Données issues du PBRER

Le durvalumab est commercialisé depuis le 1<sup>er</sup> mai 2017 et est approuvé dans le cancer urothélial (dans 12 pays), le CBNPC (dans 80 pays) et le CBPC (dans 73 pays). Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 30 avril 2022 à IMFINZI (durvalumab) était d'environ 76 076 années-patients. Durant le dernier rapport (couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2021 au 30 avril 2022), des nouveaux effets indésirables ont été identifiés, la pancréatite et l'encéphalite, entraînant des modifications des sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP. Un paragraphe spécifique aux « myocardites immuno-médiées » a été ajouté dans la section « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

## 3.4 Données d'utilisation

### 3.4.1 Données issues de l'accès précoce

En France, IMFINZI (durvalumab) fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM octroyé par la HAS le 22/09/2022<sup>21</sup> dans l'indication : « en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique ».

A la date du 05/01/2023, 357 demandes d'accès au médicament ont été reçues et 317 patients ont été inclus (soient 220 médecins prescripteurs dans 144 établissements de santé). Treize patients ont été refusés pour non-respect des critères d'inclusions du PUT-RD. L'âge médian était de 67,08 ans et 51,1% des patients était des hommes. La majorité des patients avaient un score ECOG de 0 (42,3%) ou de 1 (49,5%). Lors de la demande d'accès au traitement, le stade de la maladie était localement avancé (26,2%) ou métastatique (73,8%). La répartition de la localisation de la tumeur était la suivante : intrahépatique (58,9%), vésicule biliaire (18,5%), péri-hilaire (12,1%) et distal (10,5%).

Au total, 8 arrêts de traitement ont été rapportés : 1 pour cause d'EI, 3 pour cause de progression de la maladie et 4 pour cause de décès. Les décès sont principalement survenus en raison d'une progression de la maladie (3/4 ; 75%).

Des données actualisées du 04/04/2023 ont également été déposées par le laboratoire. Au total, 830 patients ont été inclus dans l'accès précoce. Les caractéristiques des patients inclus sont cohérentes avec les données du 05/01/2023.

### 3.4.2 Données issues d'une étude observationnelle

Une étude observationnelle rétrospective (étude AMBER) a été réalisée afin de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques, et les schémas de traitement des patients français atteints d'un cancer des voies biliaires métastatique. Les données sont issues de la cohorte nationale multicentrique ACABI PRONOBIL. Cette étude a permis de colliger des données sur 138 patients ayant été diagnostiqués avec un cancer des voies biliaires entre le 01/07/2019 et le 30/06/2021 dont le stade est soit localement avancé ou métastatique d'emblée ou en récurrence après traitement locorégional sur la période.

Les données recueillies témoignent d'une certaine cohérence entre les caractéristiques cliniques des patients traités de la cohorte ACABI PRONOBIL et les patients inclus dans l'étude TOPAZ-1.

<sup>21</sup> HAS. Décision n°2022.0308/DC/SEM du 22 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3372398/fr/decision-n2022-0308/dc/sem-du-22-septembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-imfinzi](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3372398/fr/decision-n2022-0308/dc/sem-du-22-septembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-imfinzi)

Dans l'étude AMBER, 49,3% des patients étaient de sexe masculin et l'âge médian des patients était de 65 ans. Le cholangiocarcinomes intra-hépatiques était également l'entité la plus fréquente (56,6%) suivi par le cholangiocarcinomes extra-hépatiques (29,4%) et le cancer de la vésicule biliaire (14,0%). Parmi ces patients, 89,1% présentaient une forme non-résécable d'emblée (vs 80,3% dans l'étude TOPAZ-1) et 10,9% étaient en récurrence (vs 19,7% dans l'étude TOPAZ-1).

### 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

IMFINZI (durvalumab) s'administre sous forme de perfusions intraveineuses.

IMFINZI (durvalumab) doit être administré en association avec une chimiothérapie à une posologie de 1 500 mg toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie.

Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact d'IMFINZI (durvalumab) sur le parcours de soins.

Par conséquent, IMFINZI (durvalumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude TOURMALINE	Etude de phase IIIb, à un seul bras, en ouvert, multicentrique, évaluant durvalumab en association avec une chimiothérapie pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires	2025
Etude LIVER-R (Etude en vie réelle)	Etude observationnelle, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'utilisation, en conditions réelles d'utilisation, du durvalumab en première ligne de traitement du CVB non résécable ou métastatique et dans le traitement du CHC avancé, non résécable.	2025

#### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le carcinome hépatocellulaire et l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage résécable.

## 4. Discussion

Au total, IMFINZI (durvalumab), associé à la chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine, a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie gemcitabine/cisplatine + placebo dans une étude de phase 3 (TOPAZ-1), randomisée, en double aveugle menée chez 685 patients non précédemment traités pour un cancer des voies biliaires au stade localement avancé non résécable, récurrent ou métastatique :

- sur la survie globale (SG) : HR= 0,80 ; IC<sub>97%</sub> [0,64 ; 0,99] ; p=0,021<sup>22</sup>. La médiane de survie globale a été de 12,8 mois (IC<sub>95%</sub> [11,1 ; 14,0]) dans le groupe D+GC versus 11,5 mois (IC<sub>95%</sub> [10,1 ; 12,5]) dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,3 mois en faveur du groupe D+GC.
- sur la survie sans progression (SSP) : HR=0,75 ; IC<sub>95,19%</sub> [0,63 ; 0,89] ; p < 0,001. La médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois (IC<sub>95%</sub> [6,7 ; 7,4]) dans le groupe D+GC et de 5,7 mois (IC<sub>95%</sub> [5,6 ; 6,7]) dans le groupe GC + placebo, soit un gain en valeur absolue de 1,5 mois en faveur du groupe D+GC.

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

- un gain de survie globale modeste en valeur absolue avec 1,3 mois en faveur du groupe D+GC après un suivi médian d'environ 13 mois ;
- des incertitudes quant à la transposabilité des résultats à la population non asiatique, qui représentait que la moitié de l'effectif, avec des analyses exploratoires en sous-groupes suggérant un bénéfice moindre dans cette dernière.
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire d'IMFINZI (durvalumab) sur la morbi-mortalité. L'impact 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

**Dans le traitement du cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique, IMFINZI (durvalumab), en association avec la gemcitabine et le cisplatine, est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.**

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

La prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) recommande en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement l'association IMFINZI (durvalumab) avec le protocole CISGEM (cisplatine et gemcitabine). Selon l'indice de performance ECOG/OMS et en fonction des contre-indications, d'autres alternatives à base de chimiothérapie sont recommandées. A noter, aucun de ces traitements recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne ne dispose d'une AMM pour le traitement des cancers des voies biliaires.

Pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, les traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent être discutés. Pour le cholangiocarcinome intrahépatique uniquement, THERASPHERE, dispositif médical, est disponible. La place des traitements locorégionaux est déterminée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ainsi, ces traitements ne sont pas considérés comme des CCP.

**Par conséquent, les CCP sont les protocoles de chimiothérapies systémiques.**

<sup>22</sup> Significatif au seuil défini <0,03 selon la procédure de dépense de l'alpha de Lan-De Mets

## 5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer des voies biliaires est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques. 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.
- La spécialité IMFINZI (durvalumab) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important du fait :
  - d'une différence absolue en médiane de survie globale (critère de jugement principal) de 1,3 mois, et en survie sans progression (critère de jugement secondaire) de 1,5 mois, statistiquement significative, en faveur du groupe durvalumab + gemcitabine et cisplatine après un suivi médian d'environ 13 mois ;
  - d'un profil de tolérance considéré acceptable ;
  - de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu de leur caractère exploratoire ;
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au regard des thérapies disponibles.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
  - un impact supplémentaire insuffisamment démontré sur la morbi-mortalité du fait de la démonstration d'un gain modeste de l'association durvalumab + gemcitabine/cisplatine sur la survie globale et la survie sans progression, et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
  - l'absence de démonstration d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins ;

IMFINZI (durvalumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du durvalumab associé à la gemcitabine et au cisplatine par rapport à l'association gemcitabine et cisplatine seule, dans une étude randomisée, en double aveugle, en termes de survie globale (SG, critère de jugement principal) et de survie sans progression (SSP, critère de jugement secondaire hiérarchisé),

- de la quantité d'effet jugée modeste mais significative, avec une différence absolue sur la médiane de SG de 1,3 mois avec un HR= 0,80 ; IC<sub>97%</sub> [0,64 ; 0,99]),
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie,
- d'un profil de tolérance considéré acceptable,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles et l'évolution des recommandations de la prise en charge du cancer avancé des voies biliaires,

**la Commission considère qu'IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie gemcitabine + cisplatine dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer des voies biliaires (CVB) non résecable ou métastatique.**

## 5.5 Population cible

La population cible d'IMFINZI (durvalumab) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résecable ou métastatique, dans le cadre d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Le cancer des voies biliaires<sup>6,9,10</sup> est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>11</sup>. Le nombre de cholangiocarcinomes intrahépatiques peut être estimé dans une fourchette allant de 1 328 à 1 825 nouveaux cas par an<sup>4</sup>.

Au total, l'incidence des cancers des voies biliaires est ainsi estimée à maximum 4 790 patients par an.

Environ 60 à 80% des patients ne peuvent pas bénéficier d'une résection chirurgicale au moment du diagnostic<sup>3</sup>. Ainsi environ 2 874 à 3 832 patients relèveraient donc d'un traitement systémique. En rajoutant à cette estimation le nombre de patients initialement au stade localisé (958 à 1 916 patients) et ayant évolué vers un stade métastatique, soit environ 40%<sup>4</sup> (383 à 766 patients), le nombre de patients atteints d'un cancer des voies biliaires non résecable ou métastatique et relevant d'un traitement systémique est estimé à environ 3 257 à 4 598 patients.

Parmi ces patients, 50% à 70% pourraient être éligibles à un traitement systémique de première ligne (avis d'expert), ce qui correspondrait à maximum 3 219 patients.

**La population cible est estimée à maximum 3 220 patients par an.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.