



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 septembre 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**1. AUDITION : PEMAZYRE 4,5 - 9 - 13 mg (ATUp) (preD) (pémigatinib) (CT-19165),
INCYTE BIOSCIENCES FRANCE**

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour cette audition, il n'y a pas de déport et je fais rentrer le laboratoire si vous êtes d'accord.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Bonjour Mesdames, Messieurs. Nous vous recevons pour l'audition que vous avez demandée vis-à-vis de votre spécialité PEMAZYRE. On va demander d'abord à notre chef de projet de bien vouloir nous présenter le dossier. Ensuite, vous aurez la parole pour un quart d'heure de présentation, suivie d'une discussion en fonction des questions qui vous seront posées.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'audition concerne un avis rendu par la Commission de la transparence le 21 juillet 2021, qui concerne cette spécialité PEMAZYRE à base de pémigatinib, qui dispose d'une indication dans le cholangiocarcinome localement avancé en métastatique avec une fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), quand cette tumeur est en rechute ou réfractaire après au moins une ligne de traitement systémique.

L'AMM donne l'aval à ce produit pour le cholangiocarcinome en globalité, sans distinction intra ou extra-hépatique et à partir de la première ligne de traitement systémique. C'est une AMM conditionnelle qui a été obtenue le 26 mars 2021 et le laboratoire a une obligation de rajouter des données complémentaires avec un calendrier cité dans le projet d'avis. Le premier, de décembre 2021, concerne des données de suivi de l'étude FIGHT-202, l'étude pivot pour ce produit. Les résultats d'une étude de phase 3 sont également demandés, étude qui compare le pémigatinib au rapport à la gemcitabine associée à la chimiothérapie chez les patients atteints de cholangiocarcinome non résécable ou métastatique avec réarrangement du FGFR2, donc on se retrouve en première ligne.

Le dossier qu'on a examiné s'appuie sur l'étude pivot FIGHT-202, étude de phase 2 non comparative incluant trois cohortes :

- une première cohorte de 107 patients, cohorte A sur laquelle est cette AMM ;
- une deuxième cohorte de 20 qui concerne d'autres altérations du FGFR2 ;
- une troisième cohorte de 18 patients sans altération du FGFR2.

La cohorte A qui nous intéresse est quasi exclusivement composée de patients avec tumeur intra-hépatique. Sur les 107 patients, un seul patient avait une tumeur extra-hépatique. Cette cohorte est hétérogène dans les lignes de traitement. Quand on regarde cette cohorte, la deuxième ligne concernait 65 patients sur les 107, la troisième ligne, 29 patients, la quatrième ligne, 13 patients.

Le critère principal de cette étude, c'était le taux de réponse objectif. Elle a montré un taux de 35,5 % qui combine les réponses partielles et réponses complètes. La médiane de survie sans progression mesurée était de 6,9 mois et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. C'est le résumé de l'efficacité.

En termes de tolérance, on a noté une incidence des événements de grade supérieur égal à 3 de 59,8 % et les événements indésirables graves de 40,2 %.

Le plan de gestion de risque signale deux risques cotés comme importants : le décollement de rétine et l'hyperphosphatémie. Pour ces deux événements, dans le rapport européen, ils ne donnent pas d'explication sur la genèse de ces événements. On n'a pas de facteur prédictif pour les éviter aux patients.

La conclusion de la Commission pour ce dossier a été un avis positif pour le remboursement dans un sous-groupe de patients qui concerne le cholangiocarcinome intra-hépatique au stade avancé avec la fusion ou réarrangement du gène FGFR2, non éligibles au FOLFIRI après au moins une ligne de traitement antérieur. En plus de cet aval, on avait ciblé une population cible portée uniquement sur la deuxième ligne de 30 patients par armée.

La firme a souhaité revenir vers la Commission, dans le cadre de cette audition, sur deux points : les comparateurs de l'étude et le chiffrage de la population cible.

Voilà pour le résumé.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Merci. Nous vous donnons la parole pour un quart d'heure.

M. FINZI.- Merci beaucoup. Bonjour. J'espère que vous voyez bien la présentation. Merci à la Commission de nous recevoir pour cette audition de PEMAZYRE. Je suis Jonathan Finzi. Je m'occupe de l'accès au marché pour le laboratoire INCYTE. Je suis avec le Docteur Patricia Desjardins, notre directrice médicale et pour cette audition, nous avons également sollicité deux experts externes, le Docteur David Malka de Gustave Roussy, le premier auteur des recommandations des cancérologues digestives pour le volet cancer voie biliaire et coordinateur de notre étude de phase 3 en première ligne en France, ainsi que le Docteur Cindy Neuzillet qui travaille à l'Institut Curie, présidente de l'association des cancers biliaires ACABi.

Effectivement, nous avons sollicité une audition pour discuter avec vous de la façon dont est reconnue l'utilisation de PEMAZYRE en troisième ligne, segment où il n'y a pas d'autres alternatives. Pour mémoire, l'utilisation de notre médicament, à ce stade, repose sur le périmètre de l'AMM. Sur les données de l'étude pivot FIGHT-202, 39 % de patients sont traités en troisième ligne et au-delà et sur les recommandations pratiques cliniques sur lesquelles experts reviendront.

Les sections du projet d'avis visées par cette audition sont les comparateurs, la stratégie thérapeutique et la population cible. Je précise, en revanche, que pour nous, le libellé du SMR n'est pas impacté, puisqu'il précise que c'est après au moins une ligne de traitement, donc englobe la troisième.

Sur cette *slide*, on a remis les points clés du projet d'avis. Sur le SMR et l'ASMR, nous n'avons pas de revendications. Nous l'avons bien compris, le SMR est faible chez des patients non éligibles à FOLFOX, motivé par le fait de laisser à disposition le PEMAZYRE là où le besoin médical est non couvert, avec une priorité au FOLFOX qui dispose de données plus robustes

en phase 3. L'ASMR est de niveau V, ce qui traduit l'absence de données comparatives pour notre médicament.

Sur les sections qui nous intéressent, vous avez estimé que les comparateurs cliniquement pertinents, c'étaient les chimiothérapies en deuxième ligne, notamment le FOLFOX, et que chez les patients non éligibles au FOLFOX, alors un schéma de type mono-chimiothérapie LV5FU2, demeurerait également comme autre option thérapeutique. Sur cette formulation, nous sommes en désaccord puisqu'elle peut laisser entendre que le LV5FU2 serait une option dans l'ensemble du périmètre remboursé, y compris la troisième où il n'est pas recommandé. Par ailleurs, il ne peut s'envisager après le FOLFOX. Il a lui-même du 5FU. Nous souhaiterions faire préciser le niveau de preuve très faible associé au LV5FU2 sur lequel les experts pourront revenir.

Sur la stratégie thérapeutique, ce sont les mêmes commentaires.

Sur la population cible, 30 patients par an, effectivement. Nous pensons qu'elle est sous-estimée. Nous reviendrons sur les hypothèses qui expliquent cette sous-estimation.

Je laisse la parole au Docteur Neuzillet qui va vous parler du cholangiocarcinome intra-hépatique notamment.

M^{me} le D^r NEUZILLET.- Bonjour et merci beaucoup. Mon objectif est de resituer très rapidement le contexte de cette pathologie et la stratégie de prise en charge actuelle de ces tumeurs. Tout d'abord, rappeler que les cancers des voies biliaires sont un ensemble hétérogène de tumeurs, qui comprend les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, les cholangiocarcinomes périhilaires distaux et les cancers des voies biliaires. Ce sont des tumeurs qui ont chacune leurs spécificités épidémiologiques, pronostics et thérapeutiques, mais elles ont en commun le fait d'émerger à partir de l'épithélium des voies biliaires, d'avoir une incidence considérée globalement comme faible, qui représenterait 2 000 à 4 000 cas tout confondus chaque année en France, dont le pronostic est sombre, en partie lié au fait que le diagnostic est fait à un stade avancé chez la grande majorité des patients, chez plus de deux tiers des patients.

On va s'intéresser plus particulièrement au cholangiocarcinome intra-hépatique, cela a été dit, parce que les fusions de FGFR2 concernent quasi-exclusivement cette localisation. Cela représente en France, d'après une étude que nous avons menée, entre 1 800 et 2 000 cas chaque année, de nouveaux diagnostics. L'incidence de cette localisation de cancer des voies biliaires est en augmentation, à la différence des autres localisations de cancer des voies biliaires, notamment parce qu'il peut se développer sur des hépatopathies chroniques métaboliques, dont l'épidémiologie est aussi en augmentation partout dans le monde dans les pays occidentaux. Les possibilités thérapeutiques dans ces tumeurs sont limitées, en particulier au stade avancé. C'est ce sur quoi je vais revenir dans les diapos qui viennent.

Le traitement de première ligne pour les cholangiocarcinomes, plus particulièrement les cholangiocarcinomes intra-hépatiques avancés, est bien validé. Il s'agit de l'association de cisplatine gemcitabine, qui a montré sa supériorité par rapport à la gemcitabine seule dans une étude de phase 3, l'étude ABC-02, avec une médiane de survie globale autour de douze

mois *versus* huit mois. Cela a permis de valider cette association comme un standard international de première ligne.

Dans cette étude, environ un tiers des patients avait accédé à une deuxième ligne de chimiothérapie, mais à une époque où on n'avait pas de données prospectives disponibles concernant cette deuxième ligne de chimiothérapie et dans un contexte exclusivement anglo-saxon, dans lequel l'accès au traitement de lignes ultérieures était plus difficile par rapport à d'autres pays européens ou pays occidentaux.

Dans des études plus récentes dans d'autres pays, on voit que l'accès à la deuxième ligne chez les patients en progression après du gemcitabine, c'est plutôt autour de 40 à 50 %, au-delà des 30 % qui avaient été retenus historiquement.

Concernant la deuxième ligne, les choses sont bien moins établies que pour la première ligne où nous avons cette étude indiscutable. Nous n'avions pas, jusqu'à récemment, de données de phase 3 pour nous indiquer quel était le meilleur schéma à utiliser. On disposait de méta-analyses et de revues systématiques qui mélangeaient beaucoup de types de chimiothérapie différents et de thérapies ciblées qui montraient que l'activité des traitements de deuxième ligne était faible, avec des taux de réponse objective en dessous de 10 %, des médianes de survie en progression autour de trois mois et de survie globale autour de sept mois.

On a ensuite les données de deux études de phase 2 randomisée qui se sont intéressées à des associations à base de 5FU et d'irinotécan ou de leurs dérivés. Elles ont chacune montré qu'une bithérapie faisait mieux qu'une monothérapie, qu'elle soit d'irinotécan ou de 5FU.

Je voudrais attirer votre attention plus particulièrement sur la deuxième étude, celle qui a évalué le 5FU seul et dans laquelle ce traitement de 5FU en monothérapie donnait des résultats très limités, avec une survie sans progression de 1,4 mois et un taux de réponse objective autour de 5 %.

L'étude de phase 3, la seule étude dont on dispose dans les cancers des voies biliaires en deuxième ligne, c'est l'étude ABC-06 qui a montré qu'une bi-chimiothérapie par FOLFOX faisait mieux que des soins de support exclusifs, comparateur qui avait été discuté parce que justement, le 5FU seul aurait été discuté comme comparateur, mais c'est la seule étude dont on dispose. Cela montre, là aussi, des résultats modestes d'activité de l'association FOLFOX, puisque le gain de survie globale médian n'était que d'un mois et que là aussi, le taux de réponse objective n'était que de 5 % avec cette bi-chimiothérapie.

Le FOLFOX est le standard le mieux établi, mais dans une étude dont le bras comparateur était un peu discutable. Les données concernant le 5FU sont uniquement en infériorité dans une étude de phase 2 randomisée. On n'a aucune étude prospective qui nous permet de dire que le 5FU fait mieux que rien dans les cancers des voies biliaires avancés après une première ligne par gemcitabine.

Quelle population peut prétendre à accéder à un traitement de deuxième ligne ? Quel est le champ d'application de ces traitements de deuxième ligne ? L'accès au traitement de deuxième ligne sera conditionné par l'état général du patient et ses comorbidités. C'est pour cela que certaines proportions de patients n'y accèdent pas. C'est particulièrement plus

marqué pour les localisations extra-hépatiques et de la vésicule biliaire. On est plus souvent confrontés à des patients âgés avec des problématiques de drainage biliaire. C'est moins fréquent pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Cela dépend aussi des traitements déjà utilisés. En France, le gemcitabine n'a pas toujours fait l'unanimité. Il y a eu certains patients chez lesquels on utilise du GEMOX et pour lesquels, dans ces cas-là, le FOLFOX ne peut pas être utilisé en traitement de deuxième ligne puisqu'on a déjà utilisé un régime contenant de l'oxaliplatine. On a les contre-indications potentielles à l'oxaliplatine qui empêchent l'utilisation du FOLFOX, en particulier lorsqu'une neuropathie périphérique s'est développée sous cisplatine pour les patients qui ont reçu du gemcitabine en première ligne.

Si l'on essaye de se concentrer sur la population des patients avec des cholangiocarcinomes intra-hépatiques avec fusion FGFR2 qui progresserait après une première ligne à base de gemcitabine, cette population est probablement bien au-delà des 30 % historiques qu'on peut avoir dans la littérature, en particulier parce qu'elle concerne une population plus jeune que la population globale des cancers des voies biliaires, qui sont habituellement des cancers dont la médiane d'âge est autour de 70 ou 75 ans, alors que les fusions FGFR concernent une population plus jeune. On sait que les populations plus jeunes accèdent plus souvent une deuxième ligne. Par ailleurs, ils ont souvent moins de comorbidités, donc ils accèdent aussi plus fréquemment à une deuxième ligne pour cette raison et leur *performance status* peut être plus longtemps conservé, donc avoir un accès plus important. Raison pour laquelle on pense que le socle des patients cholangiocarcinomes intra-hépatiques fusion FGFR2 accédant à une deuxième ligne est plus vraisemblablement autour de 50 à 60 %, plutôt que 30 %.

Les derniers éléments sur lesquels je voulais conclure, c'était de résumer cette stratégie de prise en charge chez les patients atteints de cancer des voies biliaires avancées avec le CIS-GEM, qui est un standard bien établi en première ligne, le FOLFOX avec les limitations que je vous ai données dans l'interprétation des résultats de cette étude et les données qui restent très limitées sur le 5FU seul puisqu'on n'a que des données rétrospectives ou une étude négative d'un point de vue prospectif. On n'a aucune molécule validée en troisième ligne ou au-delà chez ces patients.

Je laisse la parole au Docteur Malka.

M. le Dr MALKA. Quelques points sur lesquels on voulait insister concernant l'étude pivot FIGHT-202. On peut la voir comme une étude preuve de concept puisqu'elle a inclus simultanément la population d'intérêts, donc la cohorte A des fusions réarrangements du FGFR2, mais aussi des patients ayant des altérations génomiques autres de la même voie, du même récepteur et de son ligand, ainsi que des patients sans cette altération génomique. Comme souvent avec les thérapies en énième ligne, le taux de réponse objective tumorale est l'*endpoint*. Il a été revu et confirmé par un comité de relecture indépendant.

Comme le disait Cindy Neuzillet précédemment, on voit que les patients de la cohorte A, avec réarrangement fusion en FGFR2, sont plus jeunes puisque plus de trois quarts d'entre eux ont moins de 65 ans, alors que c'est moins de la moitié des patients sans ces altérations génomiques. Il y a aussi une plus forte proportion de femmes. Vous noterez que, dans cette étude, il y a une petite proportion de patients avec un statut de performance ECOG-2.

Comme dit en introduction par Jonathan, 39 % des patients avaient reçu deux lignes ou plus. Ce n'était pas strictement une étude de deuxième ligne, c'était deuxième ligne et au-delà. Et comme dit précédemment également, l'immense majorité des patients avait un cholangiocarcinome classé comme intra-hépatique.

Le taux de réponse observé confirmé par une lecture indépendante, en énième ligne, est de 35 %, avec une borne inférieure à 26 %, ce qui n'est jamais vu dans les cancers biliaires, quelque ligne que ce soit. Pour information, le CIS-GEM en première ligne, c'est autour de 15 à 20 %, pas plus, en première ligne chez les patients naïfs de tout traitement. Le taux de contrôle est à 82 %, mais dans les cohortes autres, ce taux de contrôle est deux à quatre fois moindre. La survie sans progression est triplée et la survie médiane est à 21,1 mois. En énième ligne, on a une survie médiane près du double de la survie des patients en première ligne dans les CAPC02. La cohorte C, on est à quatre mois, et la cohorte B à 6,7 mois.

Un fait important, l'efficacité de la molécule est indépendante du nombre de lignes reçues. Vous voyez une ligne antérieure, deux lignes antérieures ou plus. On a un taux de réponse toujours supérieur à 30 %, donc l'effet perdure, ce qui témoigne de la pertinence du critère de jugement d'une part, et du fait que, quand on a un *driver* oncogénique, il garde sa pertinence quelle que soit la vie.

Les taux de survie globale à 12 mois, on a neuf chances sur dix d'être toujours là un an plus tard en cas de réponse et deux chances sur trois en cas de stabilisation. La borne inférieure de la médiane de survie globale chez les patients réponses est de 21 mois. Dans l'hypothèse la plus conservatrice, on est à presque dix ans de survie globale. Les réponses ont une pertinence clinique. Il ne s'agit pas de réponses éphémères qui n'auraient pas beaucoup de sens, c'est bien l'inverse.

Sur la mise à jour d'avril 2020 par rapport à mars 2019, les résultats se confirment et sont stables. La durée de la réponse médiane est de huit mois, ce qui est une durée tout à fait appréciable dans ce contexte de patients prétraités.

Concernant les données de sécurité, le principal effet secondaire est un effet secondaire habituellement assez silencieux, uniquement biologique. C'est une hyper phosphorémie. Souvent, l'hypophosphorémie est habituellement silencieuse ou symptomatique et assez facilement gérable par des mesures hygiéno-diététiques et parfois par des traitements médicamenteux, soit de supplémentation phosphorée en cas d'hypo-phosphorémie, soit avec des médicaments hypophosphorémiant existant sur le marché.

Pour la petite histoire, la patiente que j'ai vue hier, avec une hyper phosphorémie sous anti-FGFR, souffre plus de l'hypo-phosphorémiant que de l'hyper-phosphorémiant. Pour tout dire, elle a une diarrhée qui l'embête un peu, c'est à peu près tout.

L'autre effet indésirable d'intérêt et de potentielle préoccupation, c'est le décollement séreux de la rétine. En oncologie, on le connaissait avec des inhibiteurs relativement voisins dans les voies de signalisation, les inhibiteurs du MEK, notamment utilisés dans le mélanome. Ça se règle habituellement par des (inaudible 00 :22 :13). Je ne suis pas ophtalmologue, mais ça se présente comme des petites bulles liquidiennes sous la rétine.

Ces décollements séreux sont habituellement minimes à modérés et réversibles et l'arrêt transitoire du traitement n'empêche pas la reprise éventuellement. Ils font l'objet d'un protocole de surveillance qui est maintenant bien protocolaire, parce que c'est un effet de classe des anti-FGFR comme des anti-MEK. C'est bien mis en place dans les services qui manipulent ces médicaments. Le sentiment qu'on en a avec mes collègues qui prescrivent des anti-FGFR, y compris dans d'autres tumeurs, c'est que ce n'est pas une toxicité limitante.

Nous avons remis une comparaison de l'étude ABC-06, encore une fois, une équipe particulière. Pour tout vous dire, je pense qu'elle ne pouvait être faite qu'en Grande-Bretagne, puisque, quand on a assisté à la conception de cette étude avec nos collègues anglais, on s'est dit qu'on ne pouvait pas participer à cette étude. On n'arrivera jamais à avoir un bras soin de support en deuxième ligne. Les patients et les investigateurs n'accepteront pas. C'est un pays contraint comme la Grande-Bretagne qui a pu faire cette étude et qui démontre que le FOLFOX parvient difficilement à faire un peu mieux que les meilleurs soins de support en deuxième ligne stricte et non pas en deuxième ligne et au-delà, avec un taux de réponse de 5 %, une survie médiane augmentée de 0,9 mois, une survie globale à six mois qui atteint 50 %. Vous voyez les données de l'étude FIGHT à côté. Les patients en deuxième ligne et au-delà sont bien supérieurs. Cela démontre que quand on a un draguer oncogénique pertinent, l'inhibé est largement bénéfique pour les patients.

À titre personnel, quand je trouve une fusion en réarrangement FGFR2 chez un patient qui a un cholangiocarcinome intra-hépatique, qui se voit dans 10 à 15 % des cas environ, je considère que c'est une excellente nouvelle pour les patients parce que je sais qu'il y a un inhibiteur potentiellement disponible, pour l'instant en effet thérapeutique, qui sera capable de les prolonger et de leur permettre d'être encore vivants un an plus tard, et plus si possible. Merci.

M. FINZI.- Je reprends la parole sur l'estimation de la population cible en me basant sur les exposés de nos deux experts. Avant cela, je dois juste dire que les données de la littérature dans ce champ sont assez peu contributives, parce que très souvent, elles concernent les cancers des voies biliaires. Il y a peu de données sur les cholangiocarcinomes seuls et encore moins sur les cholangiocarcinomes intra-hépatiques. De plus, le FOLFOX ne s'est positionné que très récemment comme standard dans la prise en charge dont (inaudible 00:25 :32) vient d'avoir son AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-président.- Excusez-moi, je voudrais que vous accélériez pour terminer dans les temps, s'il vous plaît.

M. FINZI.- C'est le cheminement qui arrive à la population cible. Voilà les trois points qui nous posent problème, ils ont été largement évoqués. Le premier est anecdotique. Les patients éligibles à une chirurgie au diagnostic peuvent avoir des rechutes tardives et devraient être réintégrés. Le deuxième point, une fois qu'on a estimé les patients qui ont une fusion FGFR2 en première ligne, la difficulté est de savoir qui passera en deuxième ligne. Cela a été discuté par nos deux experts. Effectivement, les données de 33 à 46 % sont des données historiques de chimiothérapie tous cancers des voies biliaires et de fait, avant que le FOLFOX ait montré son bien-fondé et que les thérapies (inaudible 00 :26 :12) soient disponibles, mais surtout, elles n'intéressent pas exactement des patients uniquement cholangiocarcinome intra-hépatique, dix ans plus jeunes et sans comorbidité. Ce sont ces

patients qu'on retrouve le plus souvent en deuxième ligne, donc la population FGFR2 est plus vraisemblablement une population qui passe en deuxième ligne.

Ce que l'on souhaite demander, c'est que la borne basse considérée soit le 46 %. Elle est plus récente et provient d'un centre allemand, donc plus transposable à la pratique française. Dans notre dossier, nous avons proposé, à titre indicatif, un avis d'expert de 60 %, qui pourrait être considéré comme une borne haute. La fourchette deviendrait 46 à 60 %. Quand on considère ensuite les patients inéligibles ou non au FOLFOX, vous avez considéré un tiers de non éligibles au FOLFOX sur avis d'expert. On n'a pas de données de la littérature pour les discuter. En revanche, sur les deux tiers éligibles à FOLFOX, il faut considérer les patients qui vont échouer au FOLFOX, qui seront en troisième ligne et qui pourraient rentrer dans la population cible de PEMAZYRE. Dans l'étude ABC-06, toujours la même étude sur FOLFOX, 85 % des patients rentrés dans le bras FOLFOX sont en vie à la fin de cette deuxième ligne et relèveraient d'une troisième ligne.

Voici notre nouvelle estimation. 40 patients non éligibles à FOLFOX versus 30 patients, mais surtout une prise en compte de la troisième ligne à partir des patients éligibles en deuxième ligne au FOLFOX, mais qui relèvent d'une troisième ligne à la fin soit 109 au total.

Je conclus très rapidement. On demande une reformulation des comparateurs pour tenir compte des discussions, notamment quand on parle de passer en non-éligibles au FOLFOX, on se situe en deuxième ligne, là où est le FOLFOX, donc précisé en deuxième ligne. Pour être comme dans le TNCD, ayant un état général altéré de type PS2, dans ce cas, on peut considérer qu'un schéma de type mono-chimiothérapie peut être proposé, en précisant bien le faible niveau de preuve qui a été dit, c'est-à-dire pas de données qui sous-tendent cette utilisation. Les seules données prospectives qui existent dans ce champ-là sont dans un congrès et elles sont en défaveur du protocole. Et pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté en troisième ligne, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent pour être aussi conforme aux recommandations actuelles.

Sur la stratégie thérapeutique séparée, juste en troisième ligne, PEMAZYRE est une option de traitement chez les patients en échec de la chimiothérapie. Le FOLFOX, si l'on considère son alternative, le V5FU2, mais c'est l'un ou l'autre, ils ne peuvent pas être utilisés en séquence. Notre population cible est de 109 patients au maximum. Désolé du retard.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Merci. Deux questions peuvent vous être posées. D'abord, Monsieur Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je voulais vous signaler que nous avons été très sensibles à cette étude qui nous a paru préliminaire aux résultats très encourageants de ce médicament, ce qui nous a amenés à donner un SMR, malgré le fait que les résultats apparaissaient préliminaires, notamment non comparatifs. J'en viens à deux questions. La première porte sur le facteur pronostic de la fusion FGFR2 qui semblerait plutôt favorable dans les cholangiocarcinomes. Est-ce que c'est quelque chose que vous reprenez ? Est-ce que c'est lié uniquement à l'âge plus jeune des patients ? Est-ce qu'il y a un facteur moléculaire qui pourrait expliquer cet effet éventuel plus favorable ? C'est ma première question.

Ma deuxième question, pour éclairer le traitement des quelques cholangiocarcinomes qu'on est amené à traiter en troisième ligne, c'est : quelles sont vos pratiques actuelles dans la troisième ligne des cholangiocarcinomes ? Fusion FGFR2 ou non d'ailleurs. Est-ce que l'irinotécan a sa place ? Est-ce que les traitements non-médicamenteux, radio-embolisation ou autres, ont leur place ? J'aimerais avoir votre avis d'expert sur ce point. Merci.

M^{me} le D^r NEUZILLET.- Concernant la valeur pronostique de la fusion FGFR, la difficulté, c'est que les données disponibles dans la littérature à ce jour ne permettent pas vraiment de statuer sur l'impact pronostic de FGFR chez des patients avec uniquement des stades avancés et qui n'auraient pas reçu de traitement anti-FGFR. Il y a des études qui mélangent tous les stades confondus de cholangiocarcinome. Dans ces cas-là, la problématique, c'est que les cholangiocarcinomes avec une FGFR sont plus souvent diagnostiqués à un stade localisé. Cela a pu impacter favorablement la survie globale, simplement parce qu'il y a une plus grande proportion de stades précoces par rapport aux stades avancés soit ce sont des études dans lesquelles les patients avaient reçu des traitements anti-FGFR. On est gêné entre l'interprétation de la valeur prédictive et de la valeur pronostique. Ce qui fait qu'on n'a pas de données pures pour répondre à cette question sur l'impact pronostic de la fusion FGFR, parce qu'il y a ces deux biais du stade précoce et de l'effet prédictif.

Pour ce qui est de la troisième ligne ou des alternatives pour les patients qui ne peuvent pas avoir de FOLFOX, le niveau de preuve pour l'Irinotécan est vraiment très faible. Dans le TNCD, on n'a même pas évoqué la bichimiothérapie avec l'Irinotécan parce que ce sont uniquement des données rétrospectives. Je laisse à David Malka s'exprimer, mais, pour moi, on ne peut pas transposer les résultats du NALIRI à l'Irinotécan. Ce sont vraiment des choses différentes et les résultats sur NALIRI encore préliminaires. C'est une population uniquement asiatique qui a été évaluée et on n'a pas de données en population occidentale. Ce n'est qu'une phase 2 randomisée. Dans cette population de patients, on n'a pas vraiment d'alternative thérapeutique satisfaisante. Ce ne sont que des choses très empiriques, que ce soit pour l'Irinotécan ou les taxanes en ligne tardive.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Patrick Dufour.

M. le D^r DUFOUR, pour la HAS.- Merci pour les présentations très claires. On a reconnu l'intérêt du produit puisqu'on lui a donné un SMR. Même s'il est faible, il a un SMR et il est donné au-delà de la première ligne, donc il peut actuellement être donné en troisième ligne. Après, vous insistez, David l'a fait dans sa présentation, qu'il n'y a pas d'alternative en troisième ligne. Dans l'étude qui nous a été soumise, le nombre de patients en troisième ligne est de 29, ce qui ne fait pas grand-chose, avec un taux de réponse, c'est une étude en sous-groupe, de 34 % et un écart type qui va de 18 à 54, ce qui fait un écart type assez large. On a peu de données sur ces 29 patients. Quelles sont leurs caractéristiques cliniques ? Est-ce qu'ils ont des sites métastatiques particuliers ? Est-ce qu'ils ont des caractéristiques en termes de comorbidité particulière ? Quelle est la durée de la réponse ? Est-ce qu'ils ont des toxicités différentes ? On n'a pas tous ces éléments-là. Donc le mettre comme on l'a mis, c'est-à-dire la possibilité, mais de là à dire que c'est le seul traitement, les données sont un peu restreintes aujourd'hui, à mon sens.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Voulez-vous répondre ?

M. FINZI.- Le Docteur Malka voudra peut-être répondre. Il y a effectivement 29 patients en troisième ligne et il y en a d'autres en ligne ultérieure. C'est vrai que nous avons plutôt tendance à considérer 42 patients qui se situent au-delà de la troisième ligne. C'est un détail.

M. le D^r MALKA.- Ce que l'on peut dire, c'est que les patients répondaient aux critères d'éligibilité astringents de l'étude, quel que soit leur nombre de lignes antérieures. Ils devaient avoir un statut de performance conservé, une fonction hépatique rénale conservée, l'absence de comorbidité constituant des critères d'exclusion. Ce que l'on sait aussi, c'est qu'ils ont eu un taux de réponse et de contrôle tumoral équivalent, quel que soit le nombre de lignes de traitement reçues antérieurement, ce qui laisse à supposer, comme souvent dans les traitements au-delà de la deuxième ligne en oncologie, dès lors qu'ils sont efficaces et correctement tolérés, les perspectives de survie, les médianes et les intervalles de confiance sont assez voisins, que l'on soit en deuxième ou en troisième ligne. A partir du moment où on peut recevoir le traitement, qu'on le reçoit et qu'on le tolère correctement, on en bénéficie autant.

C'est vrai qu'on ne dispose pas de données spécifiques ligne par ligne des patients, mais on n'a pas de raison, pour l'instant, de penser qu'ils se comportent différemment. Est-ce qu'ils constituent un sous-groupe particulier ? Je dirais oui et non. Oui, parce qu'on est forcément particulier quand on a un cancer aussi agressif qui arrive en troisième ou quatrième ligne et qui n'est pas encore intégré à un essai thérapeutique. Et je dirais non aussi parce que ce n'est pas spécifique des cancers biliaires ou du pemigatinib. Cela se voit avec n'importe quel cancer. C'est en énième ligne.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- François Gueyffier.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Mercede m'accorder la parole. C'était juste pour rebondir sur la question de Hugues Blondon qui me paraît vraiment la question fondamentale et qui illustre la difficulté dans laquelle nous mettent les études non comparatives randomisées. On a un « excellent pronostic » par rapport à ce qui peut être attendu dans cette pathologie sous traitement. Est-ce que cet excellent pronostic est dû entièrement, partiellement ou pas du tout aux médicaments testés ? Vous avez une position logique sur ce sujet, mais on se pose naturellement la question. Quel aurait-été le pronostic spontané de ces patients ? Quelles sont les variables qui auraient influencé ce pronostic ? Leur jeunesse, leur degré de précocité de la maladie. Du coup, on se retrouve avec des questions d'importance majeure, sans réponse possible. On est très embêté par ce type de dossier pour cette raison. En tout cas, personnellement, en tant que méthodologiste. Je vous encourage à faire essentiellement des études randomisées, quelles que soient les raisons pour ne pas les faire. Je pense que c'est important de continuer à faire des études randomisées.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Madame Neuzillet veut prendre la parole.

M^{me} le D^r NEUZILLET.- C'était pour deux points. D'un point de vue éthologique, on ne peut pas se prononcer définitivement, mais la réponse objective n'aurait pas été un élément qu'on aurait observé au cours de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients, au moins pour pouvoir se dire que le bénéfice qui en est tiré est lié à l'activité du médicament. Le fait d'avoir près de 40 % de réponses objectives est quand même un élément. Si on n'avait eu que des stabilisations, cela aurait été plus difficile de se prononcer. Étant donné

qu'il y a cette activité de réponse objective, pour moi, c'est un élément en faveur vraiment d'un bénéfice dérivé du traitement.

Après, il y a des données qui ne sont pas publiées dans des journaux, mais présentées en congrès avec d'autres inhibiteurs de FGFR chez des patients qui les avait reçus en troisième ligne. Ils ont comparé l'activité de la chimiothérapie chez ces patients qui avaient reçu la chimio en deuxième ligne par rapport à l'effet de l'anti-FGFR en deuxième ligne et qui sont en faveur du fait que l'anti-FGFR aurait davantage d'activité, mais avec tous les biais méthodologiques que cela peut comporter. On a l'impression que ces patients avec fusion FGFR ne répondent pas mieux à la chimio que les autres patients et qu'ils ont des médianes de survie en progression autour de quatre ou cinq mois quand on la met sous chimiothérapie, et non pas six ou sept mois comme on peut les voir avec les anti-FGFR.

C'était juste pour apporter ces éléments qu'on n'avait pas mis dans nos diagnostics.

M. le D^r MALKA. - Juste une précision. Je suis le premier à défendre les études randomisées, et pour cause. Tout de même, on a l'impression que la valeur pronostic favorable de la fusion ou du réarrangement avec FGFR2 est peut-être moins claire que ce que l'on imaginait au départ, notamment ce qu'avait dit Cindy par le simple fait que pour pouvoir les étudier, il fallait beaucoup de tissus, donc cela privilégiait les patients opérés avec des maladies métachrones plutôt que synchrones, des maladies initialement localisées, etc. Évidemment, cela perturbe l'évaluation pronostique.

Ensuite, l'étude FIGHT-202 a été faite et conduite à peu près au même moment que l'étude ABC-06, en l'absence de tout comparateur validé dans la littérature mondiale, puisqu'ils n'existaient pas encore. Les anglais ont réussi à faire la seule phase 3 de toute l'histoire de la deuxième ligne et au-delà des cancers biliaires, parce que, dans leur pays, pour dire les choses, pour avoir la chimiothérapie, il faut rentrer dans un essai et accepter un risque sur deux d'avoir de meilleurs soins de support en deuxième ligne. Cette étude était infaisable ailleurs qu'en Angleterre et il a fallu *screener* 1 200 cholangiocarcinomes pour en inclure 100. Elle était infaisable dans un seul pays. Il a fallu plus de dix pays pour mener l'étude FIGHT-202. Cela a été un effort énorme. Nous avons été, je crois, le premier inclueur monde à Gustave Roussy. On a *screené* 90 cholangiocarcinomes. Pour vous donner un ordre d'idée, le cholangiocarcinome intra-hépatique, c'est à peu près 20 à 30 fois moins fréquents que le cancer colorectal. Si j'avais *screené* autant de cancers colorectaux métastatiques, j'en aurai *screené* 1 500 et j'ai inclus six patients.

C'est un énorme effort et c'est vraiment le plus que pouvait faire, je pense, la communauté internationale très impliquée dans le cholangiocarcinome, vraiment très impliquée. On sait que les anomalies moléculaires tumorales font de cette tumeur, une tumeur idéale pour la médecine moléculaire de précision. Cela a été une grande surprise des grands projets de portraits moléculaires du MD Anderson, du Memorial à New York et de Gustave Roussy. Si on exclut les cancers avec des *drivers* oncogéniques prévalant bien connus, BRAF dans mélanome, HER2 dans le cancer du sein, KIT dans les GIST. Le cholangiocarcinome intra-hépatique est dans le top 3. C'est une tumeur dans laquelle les altérations moléculaires sont actionnables avec une pertinence clinique évidente.

Pour la communauté, on attend avec impatience la mise à disposition. On est très heureux que vous ayez reconnu, sur ces données qui ne sont pas randomisées, l'intérêt d'une telle molécule. On vous en remercie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais juste faire une remarque. Je vais aussi surenchérir sur ce qu'a dit Monsieur Gueyffier. Quand vous dites que le taux de réponse est toujours supérieur à 30 %, c'est une estimation ponctuelle. L'intervalle de confiance descend jusqu'à 10 %. Je voulais un peu pondérer votre optimisme sur les taux de réponse.

M. le D^r MALKA.- Mais même à la barre inférieure de 10 %, c'est deux fois supérieur à la deuxième ligne stricte avec le FOLFOX.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Oui, mais ce n'est pas une comparaison directe. On peut toujours mettre cette incertitude sur le FOLFOX et des variabilités multiples.

M. le D^r MALKA.- Je suis d'accord avec vous. C'est difficile.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- La littérature cancérologique sur les essais de phase de non-comparatif et la variabilité des taux de réponse, je me souviens, sur le 5-fluorouracile, on avait des estimations ponctuelles qui passaient de 5 à 90 % dans les années 80. Je pense qu'il faut être vigilant par rapport à ces niveaux de preuve d'étude non comparative. Je ne peux que surenchérir sur ce qui a été dit.

M. le D^r MALKA.- C'est le critère de jugement secondaire principal et que sur les 107 patients, l'intervalle de confiance est nécessairement plus restreint.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'est pas le critère de jugement fondamental en cancérologie, le taux de réponse non plus.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Je crois qu'on va s'arrêter là et on va rester sur le fait que nous avons reconnu cette molécule. On vous demande de bien vouloir vous déconnecter de manière que nous puissions répondre aux questions qui nous sont posées. Merci beaucoup de votre présentation.

Nous avons deux questions pour lesquelles il faut que nous apportions une réponse. La première question, c'est : est-ce qu'on doit considérer qu'en troisième ligne, il y a ou pas des comparateurs ? Dans la discussion que nous avons eue au Bureau, nous considérons qu'il y a des comparateurs, donc on ne peut pas répondre oui à cette question, mais vous allez me dire ce que vous en pensez.

La deuxième question, la population cible. Effectivement, la réévaluation qui est faite, le chef de projet va nous donner opinion là-dessus, il nous semble qu'il faut probablement augmenter cette population cible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour la population cible, je l'ai retravaillée avec nos deux experts, Patrick Dufour et Hugues Blondon. On est parti des 30 patients de la première estimation, on a rajouté les patients de la troisième ligne et on arrive à une estimation de 48 à 101 patients par an. Celle-ci englobe la deuxième et troisième ligne, mais nous n'avons pas fait au-delà de la troisième ligne compte tenu du niveau de preuve. Comme tout à l'heure,

nous avons dit que pour la troisième ligne, même si on a ouvert la possibilité d'utiliser le produit, on était sur un effectif assez réduit de 29 patients. Comme la commission avait dit que le remboursement était à partir de la deuxième ligne, donc on a la population de la deuxième ligne, plus le chiffrage qui concerne la troisième ligne. On arrive à ce total de 48 à 101 patients proches de l'estimation de la firme.

La seule différence avec la firme, c'est au niveau du passage quand on dit « chez les patients qui ne peuvent pas recevoir le FOLFOX ». Le chiffre est fait. Chez les patients qui échouent au FOLFOX et qui arrivent en troisième ligne, ils disent qu'on retranche, du chiffre global, uniquement 15 % de patients qui décèdent après l'utilisation du FOLFOX. Nous prenons les 15 % qui décèdent, tirés de l'étude ABC, mais on rajoute un autre pourcentage qui concerne des patients qui deviennent (inaudible 00:46:07), soit parce qu'ils ont développé des comorbidités, soit l'état général s'est dégradé suite à la progression. Le chiffre est légèrement différent avec celui de la firme. C'est pour cela que l'on arrive à cette estimation de 48 à 101. 101 est proche de leur estimation, mais ponctuel sur un seul point.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Nous aurons la discussion essentiellement sur la première question. Je vois que Patrick et Julien veulent commenter. Patrick.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Sur la première question, c'est ce que j'ai dit, c'est que le nombre de patients pour qui ils sollicitent un avantage, c'est-à-dire de dire qu'ils ont le seul traitement. C'est la question qui est derrière. Dans ce que nous avons dit, ils peuvent bénéficier de ce traitement-là en troisième ligne, très clairement, mais là, ils veulent, pour d'autres raisons qu'on n'a pas à développer ici être les seuls. À partir de 29 patients dont on ne connaît pas la caractéristique de ce sous-groupe, on n'en sait rien, peut-être qu'ils sont comme les autres, je ne sais pas. Cela paraît difficile de donner un surcroît de valeur à ce stade-là. Je serais assez partisan qu'on en reste à ce qu'on avait dit avec la modification sur la population cible. Je ne vois pas de raison de changer.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- On a vu dans l'intervalle de confiance qu'ils nous présentaient, qu'il était extrêmement large.

Julien.

M. le D^r PERON.- Mon commentaire, ce sera plutôt une question pour Patrick et Hugues. Indépendamment des données qui nous sont versées, si on pose la question : Y a-t-il un comparateur cliniquement pertinent en troisième ligne ? Il n'y en a pas. Je n'ai ni connaissance de recommandations françaises ou européennes qui préconisent un traitement plus qu'un autre en troisième ligne et il n'y a pas non plus d'études prospectives. Il me semble que l'affirmation qu'il n'y a pas de comparateur uniquement pertinent en troisième ligne est vraie. Je me trompe peut-être.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Dans les troisième lignes, c'est toujours compliqué quand on fait des stratégies parce que cela dépend de l'histoire de la maladie auparavant. Par exemple, si le patient a eu du Gemzar-Cisplatine, le standard au départ, et que la rechute survient un ou deux ans après, on peut toujours reprendre du gemcitabine à ce moment-là. C'est vraiment une discussion au cas par cas. De dire qu'il n'y a rien, dans ce cas-là, s'il n'y a rien, il faut faire une étude randomisée *versus* soins de support et voir ce que cela donne.

dans un premier temps. L'autre possibilité, c'est un essai randomisé *versus* le traitement au choix de l'investigateur.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- C'est une alternative parmi les alternatives possibles dans cette situation. Il n'y a aucune recommandation et celle-là non plus. On n'a pas de données sur cette troisième ligne qui nous conforte l'idée que c'est celui-là plus particulièrement qu'il faut utiliser par rapport aux données que nous avons eues.

Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est exactement cela. Il n'y a aucune raison de positionner plus ce médicament en troisième ligne, même s'il est vrai que les données sont extrêmement minces. Comme l'a rappelé le Docteur Malka, cela concerne un nombre extrêmement faible de patients, les arrivées en troisième ligne. Je souligne aussi que dans cette étude, il y avait des patients en quatrième ligne, ce qui montre bien qu'ils ont bénéficié d'un traitement en troisième ligne. J'ajoute aussi, parce que les experts n'ont pas répondu à cette question, que dans le cholangiocarcinome intra-hépatique, en dehors des lignes strictes de chimiothérapie systémique, il y a d'autres lignes qui sont des traitements mal validés dont la place est mal connue, qu'ils ont appelé locaux régionaux dans leurs *slides*, par exemple la chimio-embolisation, la radio-embolisation, voire la radiothérapie dans certains cas. Tout cela est très mal systématisé, mais ces traitements existent. Ils peuvent constituer une deuxième, voire une troisième ligne le cas échéant.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Ils n'ont pas répondu correctement à ta question sur ce sujet, je trouve.

Je crois qu'on a tous les éléments pour voter. On va voter question par question. Sur la première question concernant un comparateur ou pas, je vous propose de voter sur maintien ou pas maintien.

Un intervenant.- Une petite remarque. Est-ce que l'on pourrait, dans les comparateurs, écrire qu'il existe des alternatives de faible niveau de preuve ?

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Bien sûr. Cela vous convient comme cela ? On vote cela ? Maintien avec alternative de faible niveau de preuve.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour le maintien et une abstention.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- La deuxième question, nous avons une proposition de modification de la population cible, celle faite par le chef de projet, qui est de 48 à 120, si je me souviens bien.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est cela.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Est-ce que vous êtes favorables à cette modification ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Attendez, je reviens sur le premier vote, puisque Monsieur Luton avait parlé, mais personne ne l'avait entendu. Il vient de mettre sur le *chat* qu'il le maintenait. Je vais prendre en compte son vote. Cela nous fait 19 voix pour le maintien et une abstention. On peut passer au deuxième vote, pour ou contre l'augmentation de la population cible.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- C'est la modification proposée par le chef de projet, c'est-à-dire 48 à 120 patients au lieu des 30 initialement, et pas les 109 que nous proposait le laboratoire.

Un intervenant.- Nous en avons discuté ensemble, elle paraît déjà généreuse.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- C'est bien celle qui est proposée par le chef de projet.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour et une abstention.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire