



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 2022

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. Ivosidenib 250 mg, comprimé pelliculé (CT AP-112) Examen Pré-AMM - Première demande

M. COCHAT, Président.- On va passer à ivosidenib, et je vais vous laisser parce que je vais rejoindre le collège. Je reste juste au début, mais je pars dans cinq minutes.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité ivosidenib SERVIER, 250 milligrammes, en comprimés pelliculés. L'ivosidenib SERVIER est la molécule ivosidenib. L'ANSM s'est prononcée pour un BR dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé, non résécable ou métastatique, avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase R132 et en progression après deux lignes de traitement pour la maladie avancée, non résécable et/ou métastatique, sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le laboratoire revendiquait une indication très similaire, sans mention de la mutation R132 et en précisant que les patients, pour être éligibles, devront avoir un *Performance Status* selon l'ECOG de 0 ou 1.

Nous vous précisons également que ce médicament a fait l'objet d'une ATU entre 2017 et 2021 et d'un accès compassionnel préalable à cette demande d'AMM.

Vous avez ici, sur cette diapositive, la stratégie thérapeutique du cholangiocarcinome au stade localement avancé ou métastatique, sachant qu'au-delà de la deuxième ligne de traitement, il n'existe aucun standard de chimiothérapie.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, 2 pour 1, en double aveugle contrôlé versus placebo. Il s'agit de l'étude ClarIDHy.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant dans la population ITT. En date du 31 janvier 2019, la médiane de survie sans progression a été de 2,7 mois dans le groupe ivosidenib, contre 1,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain total de 1,2 mois.

Les critères de jugement secondaire comprenaient notamment la survie globale, pour laquelle l'analyse finale n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

La qualité de vie était exploratoire dans ce dossier et la tolérance a montré une toxicité cardiaque marquée, avec notamment des allongements du QT.

Concernant le plan de développement, comme l'étude présentée est déjà une étude de phase III, il n'y a aucune étude supplémentaire prévue dans le plan de développement.

Nous avons fait appel au Professeur Hugues Blondon pour expertiser ce dossier et nous avons également sollicité Sylvie Chevret et Jean-Claude Daubert sur certains points précis,

notamment le *switch* qu'ont eu les patients du groupe placebo, vers le groupe ivosidenib au cours de l'étude et sur la toxicité cardiaque.

Je laisse la parole à Hugues pour présenter son rapport.

M. BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. Je vous propose de voir rapidement les quatre critères de l'accès précoce, sur le fait de savoir si le cancer des voies biliaires à un stade avancé, c'est-à-dire non résécable ou métastatique, est une maladie grave, rare ou invalidante. C'est une maladie grave, avec une médiane de survie dans les bons cas, c'est-à-dire dans les études dans lesquelles les patients sont suffisamment FIT pas avoir une chimiothérapie, qui est d'environ un an. Lorsqu'on est en deuxième et troisième ligne, la survie médiane est inférieure encore. C'est donc une maladie clairement grave.

C'est une maladie invalidante par ses conséquences.

C'est une maladie relativement rare puisque les cancers des voies biliaires, c'est à peu près 3 000 nouveaux cas en France et que la mutation concernée par le médicament, la mutation IDH-1 ne concerne qu'environ 15 % des patients.

Il convient de signaler que les cancers des voies biliaires, on en a déjà parlé souvent par le passé, sont très hétérogènes, avec une grosse différence d'épidémiologie, d'évolution et de prise en charge selon que ce sont des cholangiocarcinomes intra-hépatiques, des cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale, ou des adénocarcinomes de la vésicule biliaire. Il est notable que dans le cadre de la mutation IDH-1, la quasi-totalité des cas, c'est un sous-type particulier qui est le cholangiocarcinome intra-hépatique, et probablement le sous-type qui a le meilleur pronostic et également le plus de possibilités thérapeutiques.

Le chef de projet a rappelé la prise en charge des cancers des voies biliaires selon le TNCD, qui a été revu tout récemment en juillet dernier. Cela permet de voir qu'en troisième ligne, clairement, il n'y a pas de traitement approprié. Il n'y a aucune recommandation. Bien entendu, il y a des pratiques cliniques et les cliniciens, chez les patients suffisamment FIT, proposent des chimiothérapies, mais notamment à base d'irinotecan nanoliposomal, mais c'est hors tout niveau de preuve satisfaisant.

En deuxième ligne, en revanche, il y a maintenant une chimiothérapie de référence qui est l'association d'oxaliplatine et 5-FU, le FOLFOX. C'est notable parce que cette deuxième ligne n'était pas validée lors de l'étude pivotale dont on va reparler.

Le dernier point, c'est qu'il existe dans les adénocarcinomes biliaires en général, un certain nombre de mutations activables. Il est actuellement recommandé dès la première ligne de rechercher ces mutations. Le TNCD recommande, lorsqu'on dispose d'une thérapie ciblée, de la mettre en œuvre dès la deuxième ligne, alors même que la plupart du temps, aucune de ces molécules ciblées n'a fait l'objet d'une comparaison directe à la chimiothérapie de deuxième ligne de référence. C'est toutefois la recommandation actuelle.

Comme on va le voir, l'ivosidenib, dans une étude pivotale, a fait la démonstration d'un petit bénéfice dont on va rediscuter. On peut considérer que dans l'indication revendiquée par le

laboratoire, la troisième ligne pour laquelle il n'y a pas de traitement de référence, ce petit bénéfice justifie de dire qu'il n'y a pas de traitement approprié.

Le traitement peut-il être différé ? Là, clairement, vu la rapidité de progression, et vu le principe de base de prise en charge des tumeurs cancéreuses, clairement le traitement ne peut pas être différé, si l'on considère qu'il a une efficacité.

Maintenant, on va aborder la quatrième question qui est la plus difficile, qui n'est pas une question simple et à laquelle j'ai répondu par un oui, avec un point d'interrogation. C'est le fait de savoir s'il y a une présomption d'innovation pour ivosidenib.

Comme on vous l'a dit, c'est une thérapie ciblée qui cible la mutation IDH-1, et qui est un nouveau mécanisme d'action antitumorale, dans les tumeurs qui arborent cette mutation. Ce n'est ni une chimiothérapie cytotoxique ni une immunothérapie.

Il est tout à fait notable que dans cette mutation rare d'une tumeur pas très fréquente, le laboratoire fait reposer ses revendications sur une étude multicentrique qui est randomisée, qui est une phase III, en double aveugle. C'est une étude tout à fait robuste qui a été publiée en deux fois dans le *Lancet oncology* puis dans le *JAMA oncology* pour l'actualisation. C'est tout à fait remarquable, en sachant qu'on a vu et qu'on verra dans les tumeurs des voies biliaires des revendications sur des phases I ou des phases I, II. Là, on a une étude de phase III comparative contre placebo.

Cette étude est une étude 2 sur 1, qui a comparé 124 patients qui ont été traités par la molécule expérimentale, à 61 patients qui ont été traités par le placebo. Ces patients inclus étaient soit en deuxième ligne, soit en troisième ligne. Clairement, actuellement pour ce qui est de la deuxième ligne, la comparaison au placebo ne paraît pas justifiée. Elle l'était sans doute au moment où l'étude a été construite, mais elle ne l'est plus actuellement et c'est probablement pour cela que le laboratoire limite sa demande de remboursement à la troisième ligne exclusivement.

Effectivement, en troisième ligne, comme je l'ai déjà dit, la comparaison à un placebo est entendable, tout à fait recevable, même si la comparaison aurait pu être une chimiothérapie ou un traitement au choix de l'investigateur.

Je ne vous l'ai pas dit, mais je vous le précise, que les deuxième lignes et les troisième lignes dans cette étude représentaient à peu près la moitié des patients.

Sur la population de patients, ils sont quasiment tous des cholangiocarcinomes intra-hépatiques, avec une balance correcte entre les deux groupes. Ce qui est tout à fait notable, parce qu'on l'a vu et on le reverra, le cholangiocarcinome est surtout fréquent en Asie. Dans beaucoup d'études multicentriques internationales, les patients sont recrutés en Asie. Or l'épidémiologie et l'évolution sont sans doute très différentes chez les patients asiatiques que chez les patients dits occidentaux. Il est tout à fait notable qu'un peu moins de 10 % des patients recrutés dans cette étude étaient des patients asiatiques. Les autres sont des patients soit nord-américains, soit européens, qui se rapprochent très probablement à la fois sur le

plan épidémiologique et à la fois sur le plan du *background* génétiques de nos populations. C'est aussi un point fort pour cette étude.

Sur les critères d'évaluation. Le critère de jugement principal a été la survie sans progression qui, comme cela a été dit par le chef de projet, a été évalué par un comité indépendant. Cette étude est donc positive sur son critère de jugement principal, puisqu'il y a un bénéfice statistiquement significatif, prouvé, en survie sans progression.

Il faut tout de même dire que l'on peut s'interroger sur la pertinence clinique de ce bénéfice puisque la médiane de survie sans progression passe de 1,4 à 2,7 mois, c'est-à-dire un gain en survie sans progression d'à peine plus d'un mois, ce qui est tout de même très limité et très interrogeable.

Les études exploratoires des sous-groupes, en deuxième ligne ou en troisième ligne, puisque je vous rappelle que la demande de remboursement ne porte que sur la troisième ligne, la moitié à peu près des patients, les études en sous-groupes montrent que les résultats semblent similaires pour les deuxièmes et pour les troisièmes lignes.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a été la survie globale. Là, le résultat est intéressant, car il y a clairement un signal sur la survie globale, puisqu'elle est en médiane de 10,3 mois dans le groupe expérimental, contre 7,5 mois dans le groupe placebo, c'est-à-dire une différence de presque 3 mois qui toutefois n'est pas statistiquement significative. C'est pour cela que je dis que c'est un signal. Mais un signal qui a peut-être été obéré par le fait que le *switch* était autorisé. C'est-à-dire que les patients du groupe placebo qui étaient progressifs pouvaient recevoir le traitement par ivosidenib, et que 70 % d'entre eux ont effectivement reçu ce traitement, ce qui est en défaveur du traitement expérimental dans l'analyse. Il y a un vrai signal tout de même en survie globale, même si on ne peut pas affirmer qu'il y a un bénéfice.

On ne peut que regretter, par ailleurs, que la qualité de vie n'ait pas été un critère hiérarchisé, puisqu'elle est difficilement exploitable, même si elle ne semble pas montrer de déclin et même un moindre déclin dans le groupe expérimental. Il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour en tirer argument. C'est vraiment dommage parce que dans ces tumeurs des voies biliaires avancées, la qualité de vie est un élément qui me paraît essentiel.

Les effets indésirables graves ou de grades supérieurs à 3 ont été beaucoup plus importants dans le bras expérimental que dans le bras placebo : des symptômes divers, et notamment des infections, ou de la choléstase qui est peut-être liée à la maladie, mais elle était surreprésentée dans le groupe expérimental, ce qui ce qui interpelle.

Par ailleurs, comme l'a signalé le chef de projet, il y a effectivement un allongement du QT qui est observé chez à peu près 10 % des patients. Mais il n'y a pas eu en revanche d'observation d'effets secondaires de type torsade de pointe ou d'événements cardiovasculaires aigus. Finalement, ce n'est pas le premier médicament qui donne un allongement du QT, c'est quelque chose qu'on connaît et qu'on peut gérer avec une attention particulière aux troubles hydroélectrolytiques et aux introductions d'autres médicaments. Cela ne me paraît pas un élément rédhibitoire.

J'ai été interpellé en revanche par le fait que 6 événements indésirables ont été considérés comme de grade 5, c'est-à-dire ayant entraîné le décès dans le groupe expérimental, contre 0 dans le groupe placebo, même si, *in fine*, aucun de ces événements n'a été considéré comme lié directement au traitement. Quand on regarde, il y a effectivement une constellation de causes avec lesquelles il est difficile de faire un lien évident avec le traitement. C'est tout de même interpellant que les investigateurs aient cru bon, dans 6 cas, de les considérer comme des décès liés à des événements indésirables.

Le plan de développement du médicament repose essentiellement sur cette étude. Encore une fois, c'est solide. On n'est pas face à des études préliminaires, mais à une phase III sur des critères cliniques, et c'est tout à fait notable.

Quant au PUTRD, je l'ai regardé, je n'ai pas de commentaire particulier. Sauf qu'à mon avis, il manque sans doute le fait de colliger toutes les introductions médicamenteuses qui, je pense, n'y figurent pas, notamment au regard de l'allongement du QT.

Pour conclure, il y a sans doute dans cette tumeur IDH-1, mutée, en troisième ligne chez des patients qui restent en bon état général, un signal en faveur d'un bénéfice clinique, et peut-être même d'un bénéfice en survie, sans qu'on puisse l'affirmer, avec des résultats qui sont parfaitement transposables, à mon avis, dans la population des patients qu'on est amenés à traiter en Europe et en France.

Reste à savoir si ce très petit progrès, de 1,3 mois en survie sans progression, et peut-être quelques mois en survie globale, au prix tout de même d'effets secondaires importants, si ce très petit bénéfice incrémental qui représente sans doute un progrès pour les patients, est réellement ce que l'on peut appeler une innovation. Cela correspond-il à ce que nous souhaitons renvoyer comme message aux industriels, de ce que l'on considère comme être une innovation ?

Sur cette interrogation, je recommande plutôt de le prendre. C'est le côté clinicien qui parle et le fait que tout bénéfice potentiel est bon à prendre pour les patients dans ces situations où les solutions thérapeutiques sont limitées.

J'ai terminé, merci.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Hugues. Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'ai été sollicitée, surtout par rapport à l'analyse qui a été faite sur la survie, du fait de ce que j'appelle des *switchs*, je préfère plutôt que les *cross-over*. Je trouve que les *cross-over* apportent une confusion avec les schémas croisés où les patients sont randomisés entre l'ordre de l'attribution des inaudible 1.44.19. Alors qu'en définitive, ici, seuls les patients du bras placebo ont pu bénéficier de ivosidenib en cas de progression.

La première chose que je voulais vous dire, c'est que cela sous-entend, je ne sais pas si vous l'avez bien perçu, qu'en cas de progression, il y a eu une levée d'aveugle dans les deux bras, par définition. Parce que pour pouvoir donner le traitement en cas de progression au malade du groupe placebo, il faut que vous connaissiez dans quel bras ils sont. Le double aveugle a

été interrompu après progression des malades. Il faut le garder en tête pour l'interprétation des résultats, puisque l'étude après progression, les malades dans le bras contrôle, on leur a donné manifestement... Sur les 44 progressions du bras placebo, 43 ont reçu le traitement à l'étude. Mais parmi les 126 malades traités qui ont progressé, ils savaient qu'ils recevaient le traitement. Je sais qu'on leur a donné, mais il n'y avait plus d'aveugle.

Ils ont utilisé une méthode qui est intéressante puisque contrairement aux comparaisons indirectes où il y a des problèmes de biais de confusion, là il n'y en a pas. La seule hypothèse sur laquelle cela repose, et c'est pour cela qu'elle est souvent mise en avant, notamment en cancérologie, et c'est pour cela que j'insistais auprès de mes camarades oncologues, pour savoir si c'est justifié dans cette situation, de penser qu'un malade qui rechute profite du traitement de la même façon qu'un malade qui ne rechute pas.

Parce que l'hypothèse qui est faite derrière, outre le fait qu'on est en train de mesurer l'effet percée du traitement, c'est-à-dire que ce n'est plus la stratégie thérapeutique qu'on est en train de comparer. On change, ce n'est plus de l'ITT. C'est vraiment qu'a fait le médicament tout seul, dans une situation où il n'y aurait pas de *switch*. Cela me semble tout de même aussi problématique. Mais pour savoir ce que fait le traitement en lui-même, on suppose qu'au moment où le malade *switch*, l'effet du traitement est le même que pour un malade qui aurait pris le traitement à la randomisation. Cela me semble une hypothèse contraignante de penser que l'effet du traitement est le même chez des malades qui rechutent et chez des malades qui ont été inclus dès le point de départ. C'était ma première limite.

La deuxième tout de même, je reviens là-dessus, c'est le fait que fondamentalement surtout pour le financeur, on est en train d'évaluer des stratégies de traitement, et que pour un médecin, bien sûr, le bénéfice vraie percée du traitement est intéressant pour la compréhension des choses. Mais pour un malade donné, le fait que vous commenciez une stratégie par un autre traitement, un traitement standard, et le fait que la survie ne soit pas différente une fois qu'on le compare à des gens qui auraient été traités d'emblée, pour moi, cela revient à dire que vous comparez le traitement d'emblée à un traitement qui est différé.

Cela me rassure de voir qu'il n'y a pas trop de pertes de chances chez les patients en termes de survie par le fait qu'on ne les traite pas d'emblée. Le vrai bénéfice qu'on peut avoir pour adopter cette stratégie qui consisterait à les traiter d'emblée, c'est qu'effectivement, en termes de stratégie thérapeutique, nous trouvons une différence en ITT, et pas simplement après prise en compte des inaudible 1.47.47. Ce sont deux choses différentes.

M. BLONDON, membre de la CT.- Si je peux répondre à ces deux questions, la réponse est la même pour les deux. Il me semble que le différentiel de survie sans progression, qui est d'un mois, montre que probablement, il n'y a pas de différence d'histoire naturelle entre les deux groupes qui sont traités finalement à un mois d'intervalle, en médiane. Ce n'est pas comme s'il y avait une différence très importante de plusieurs mois entre les deux, où on pourrait se poser la question qu'il y ait un gros différentiel d'histoire traitée. Là, clairement, il y a un mois de différence.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Là, tu es en train de dire que quelqu'un qui progresse est pareil que quelqu'un qui ne progresse pas ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Sur le plan de la cible, probablement. Encore une fois, ce court différentiel de temps fait que...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Donc là cela revient à dire que la survie sans progression est un mauvais critère. Si la progression, pour toi, ne change pas l'état du patient, pourquoi on la mesure-t-on ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Je pense effectivement que dans les cancers des voies biliaires, ou dans les cancers en général, la survie sans progression n'est pas forcément un bon critère par rapport à la survie globale. C'est tout à fait clair.

C'est peut-être encore plus vrai dans les cancers des voies biliaires où la cible est souvent difficilement mesurable. Ce n'est pas comme pour d'autres cancers. C'est un peu moins vrai pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques qui se présentent souvent sous forme de tumeurs sphériques dans le foie. Pour les autres cancers des voies biliaires, la mesure des lésions cibles n'est pas simple du tout.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Tu penses qu'il peut y avoir un effet différentiel selon le fait que les patients aient deux lignes ou trois lignes ? Parce que l'analyse que j'ai de qui prend en compte les *switchs* est faite globalement, elle n'est pas faite en fonction de la ligne.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est vrai.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ne faut-il pas demander au laboratoire de nous fournir des éléments sur cette sous-population qui est ciblée par leur demande ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Oui, peut-être. En sachant que là, on est dans l'accès précoce, donc on nous demande de statuer sur une présomption. C'est vrai que c'est un peu différent de si on était face à un dossier de droit commun. Là, on est face à la présomption.

Mon sentiment, et la présomption, finalement, c'est un sentiment, ce n'est pas une preuve, c'est qu'il y a effectivement une présomption d'efficacité, mais d'ampleur, sans doute modeste, très modeste.

M. CLANET, Vice-Président.- La grande difficulté, Hugues, c'est que si on est dans la présomption aujourd'hui, dans le dossier droit commun, on aura à peu près le même dossier.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est ça. Que va-t-il se passer si on donne un médicament qui après se retrouve en ASMR V, avec un SMR pas forcément important, si ?

M. CLANET, Vice-Président.- Étienne, tu avais une question.

M. BLONDON, membre de la CT.- J'ajoute juste un point, excuse-moi Michel, mais il y a aussi un élément important que j'ai dit. Je pense qu'on peut avoir envie aussi de valoriser dans une tumeur rare, une vraie phase III versus comparateur, alors qu'on a beaucoup de dossiers, et on en reverra d'autres dans les tumeurs des voies biliaires, où on a des phases I ou des phases I, II. Là aussi, il y a des messages peut-être à envoyer aux industriels par nos avis.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est sûr, tu as raison.

M. CLANET, Vice-Président.- Étienne, tu voulais dire quelque chose ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non, la question était pour Sylvie. Elle a répondu, donc c'est bon.

M. CLANET, Vice-Président.- D'accord. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais poser la question à Hugues, si ce médicament, c'est un genre de TKI, c'est un genre de thérapeutique ciblée ? Ou cela se rapproche-t-il plus des immunothérapies ? Parce que je fais le rapprochement en termes de dissociation entre PFS et OS, avec les immunothérapies où on a une PFS minime, mais une OS plus importante. On a l'impression qu'on est dans ce cas, mais peut-être que cela n'a rien à voir avec le mécanisme d'action de ce médicament.

M. BLONDON, membre de la CT.- Effectivement, c'est une thérapie ciblée, mais je ne saurais pas t'en dire plus. C'est surtout avec les immunothérapies que l'on observe ça. Là, ce n'est pas une immunothérapie, c'est une thérapie ciblée sur une cible.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Qu'ont reçu les malades qui ont progressé dans le bras traité ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas regardé spécifiquement, et je ne sais pas si c'est détaillé. Ils ont dû recevoir, pour ceux qui restaient FIT, c'est aussi un élément que nous n'avons pas discuté, mais il faut effectivement que cela s'adresse à des patients FIT, ils ont dû recevoir des chimiothérapies à l'initiative de l'investigateur, du clinicien et probablement des irinotécans, peut-être des taxanes.

M. CLANET, Vice-Président.- Jean-Claude.

M. DAUBERT, membre de la CT.- On m'avait demandé de regarder le problème de QT. Le produit est clairement un bloqueur du canal hERG. Pour ceux qui ne connaissent pas le carnaval hERG, c'est le canal qui permet la sortie des ions potassium de la cellule pendant les phases III et IV du potentiel d'action, et bloquant ce canal, comme tous les autres inhibiteurs de hERG, l'ivosidenib allonge le QT. Dans des études de phase I, un allongement dose-dépendant a été observé, il est en moyenne de 18 à 25 millisecondes pour la dose qui est utilisée en thérapie de 500 milligrammes par jour.

Dans la première étude clinique, alors qu'il n'était pas dans le cholangiocarcinome, mais dans la LAM, parce que ce produit a d'abord été développé dans la LAM, un allongement de QTC supérieur à 500 millisecondes a été documenté chez 9 % des patients. Il faut rappeler que le seuil, pour parler de QT long, qu'il soit congénital ou acquis, est de 480 millisecondes. L'allongement sous traitement a été supérieur à 760 millisecondes chez 5 % de l'ensemble des patients, donc démontrant l'effet direct du produit. Dans cette même étude, cinq événements cliniques graves ont été observés, dont une mort subite, deux torsades de pointe, une tachycardie ventriculaire et une syncope. L'*events committee* de l'étude n'a attribué qu'un seul de ces cinq événements aux médicaments, ce qui me laisse un peu perplexe.

Dans l'étude de phase III sur le cholangiocarcinome, Hugues en a parlé tout à l'heure, un allongement de QT supérieur à 480 millisecondes a été observé chez 13 % des patients du bras expérimental versus 3 % dans le bras placebo.

Dans l'autre grande étude de phase III, l'étude AGILE qui était faite dans la LAM, l'incidence était de 20 % dans le bras ivosidenib versus 7 % dans le bras placebo. Aucun événement cardiaque grave n'a été imputé au médicament dans ces deux études.

En résumé, le médicament allonge le QT, cela ne fait aucun doute et comporte un risque difficilement quantifiable d'arythmie ventriculaire potentiellement fatal. Ce risque est probablement faible si les précautions d'emploi qui viennent d'être mises à jour dans les dernières RCP sont respectées. En pratique, tout dépend du bénéfice clinique escompté pour ce médicament. S'il est important, je ne pense pas que le risque arythmique soit un obstacle à le mettre à disposition. S'il est faible, ce qui m'apparaît à nos discussions, cela se discute. Encore que dans une situation pathologique aussi grave et éprouvante que celle à laquelle nous sommes confrontés aujourd'hui, une mort subite n'est pas obligatoirement l'issue la plus douloureuse.

Voilà ce que je voulais dire sur l'allongement de QT. C'est une réflexion plus philosophique que scientifique.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Jean-Claude. Y a-t-il d'autres interventions ? On va voter. On s'est posé effectivement la question de l'importance, de la pertinence clinique qui est vraiment considérée comme marginale. Je crois que Hugues a été très clair sur le sujet, et ce d'autant plus que, c'est ce que je disais tout à l'heure, on n'aura pas de nouvelles données quand on le verra plus tard. Il y a un signal peut-être en survie globale, mais c'est peut-être un peu discutable. On se posait vraiment la question, et on n'a pas d'orientation vraiment pertinente à vous proposer. Chacun l'a parfaitement entendu.

Par contre, ce que j'aimerais, c'est que vous puissiez nous remettre la diapositive, parce qu'il y a ce périmètre du BR qui est effectivement celui dans lequel nous avons à nous prononcer.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous ai remis la diapositive de vote. Je voulais également vous rappeler que le laboratoire avait précisé dans son indication qu'il fallait que les patients aient un score ECOG 0 ou 1.

M. CLANET, Vice-Président.- Faut-il le rajouter ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est la question que je vous pose : voulez-vous le rajouter dans le périmètre ou pas ?

M. BLONDON, membre de la CT.- A titre personnel, je suis toujours favorable pour le mettre, notamment pour les patients en ligne avancée, cela me semble un élément très important. Ceci dit, on ne l'a pas fait pour d'autres, donc je ne sais pas.

Un petit commentaire sur l'ajout qu'a fait l'ANSM concernant l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Cela me permet d'apprendre qu'en France, il est possible de

mettre en œuvre des traitements des cancers sans réunion de concertation pluridisciplinaire, dont acte.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est une innovation. D'abord, je vous propose de voter oui ou non, et si c'est non, on discutera, on revotera sur les quatre critères.

M. LACOIN, membre de la CT.- Le critère 4, c'est la mise en œuvre de ce traitement ne peut être différé.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est cela. On se trompe à chaque fois.

M. LACOIN, membre de la CT.- Il faut rectifier.

Un chef de projet pour la HAS.- On a repéré cette coquille et qui a été corrigée en différents points en réunion de service.

Un chef de projet pour la HAS.- Avec que des oui, cela veut dire accès. C'est vrai qu'il y a une coquille, on va la corriger. On a repéré cette coquille, elle était dans la version que je vous ai envoyée, malheureusement. Elle a été corrigée depuis sur le masque qui est en ligne sur notre commun. On comptait faire une remise au point en réunion de service pour appeler à utiliser le masque corrigé.

M. CLANET, Vice-Président.- OK. On peut voter Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 17

Contre : 3

Abstention : 2

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 17 voix pour, 3 contre et 2 abstentions.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est en faveur de l'accès précoce. Très bien.