



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 2023

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.

LYTGOBI 4 mg (futibatinib) (CT-20313) - Taiho Pharma Netherlands B.V. - Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- On va passer à LYTGOBI avec le chef de projet, et comme rapporteurs, Hugues, Clara et Ariane.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité LYTGOBI, le futibatinib 4 milligrammes comprimés pelliculés dans le cadre de cette demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. L'indication concernée par cette demande est la suivante : LYTGOBI en monothérapie est indiquée pour le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique. Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM conditionnelle, le 4 juillet 2023.

Le futibatinib était disponible via le dispositif des ATU nominatives et Autorisation d'accès compassionnel. Au total, 31 patients ont reçu le futibatinib, dont 19 patients dans l'indication de cholangiocarcinome.

Pour cette demande d'inscription, le laboratoire sollicite un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et revendique un intérêt de santé publique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude FOENIX-CCA2, qui est une étude de phase II non comparative, ouverte et menée chez 103 patients atteints de cholangiocarcinome, intrahépatique et ayant des fusions ou d'autres réarrangements de FGFR2, préalablement traités.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective, évalué par un CRI. Parmi les 103 patients, 43 patients avaient obtenu une réponse objective, soit 41,7 %. Une réponse complète a été rapportée chez un seul patient, une réponse partielle chez 42 patients. Les résultats obtenus pour les critères de jugement secondaire étaient les suivants : un taux de contrôle de la maladie de 84,4 %, une durée de la réponse de 1,69 mois, un délai de la réponse de 2,5 mois, une survie sans progression de 9 mois, une survie globale de 21,7 mois. La qualité de vie est exploratoire.

Concernant la tolérance, celle-ci est notamment marquée par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, signalés chez 67 % des patients et des événements indésirables graves chez 39 % des patients. A noter également, l'observation d'une toxicité cornéenne préoccupante. C'est une toxicité qui est identifiée comme un risque important, identifié dans le PGR. Également une toxicité unguéale potentiellement invalidante avec 46 % tout grade, et 2 % dans les grades supérieurs ou égal à trois qui ont été retrouvés dans l'étude FOENIX-CCA2.

Il est également à noter que le plan de développement ne comprend plus d'études de phase III. En effet, une étude de phase III était initialement prévue, mais interrompue en raison de difficultés d'inclusion de patients.

La conditionnalité de l'AMM de LYTGobi repose sur une autre étude de phase II, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux posologies de futibatinib de 16 milligrammes et de 20 milligrammes, chez des patients atteints de cholangiocarcinome avancé, non résécable, présentant des fusions et des réarrangements du FGFR2, préalablement traités.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Ariane Mallat, du Docteur Hugues Blondon, du Docteur Clara Locher. Le Docteur Hugues Blondon étant absent, je vous lirai les conclusions de son rapport. Je laisse à présent la parole au professeur Ariane Mallat.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT. - Merci. Je ne reviendrai pas sur la gravité de la maladie, puisqu'on a vu plusieurs dossiers sur le cholangiocarcinome récemment. Simplement pour rappeler qu'au stade avancé ou métastatique, c'était une maladie grave avec une survie estimée entre 9 et 15 mois, en moyenne de l'ordre de 12 mois. Egalement, pour préciser que les altérations du récepteur FGFR2 sont observées essentiellement dans le cholangiocarcinome intra hépatique qui a fait l'objet de l'étude présentée par le laboratoire. C'est une altération génétique rare qui est présente dans 10 à 12 % des cas.

La prise en charge actuelle du cancer des voies biliaires au stade avancé ou métastatique, je la rappelle brièvement parce qu'on l'a discutée il y a une quinzaine de jours. Vous avez sur la diapositive qui présente les recommandations du TNCD et de l'Association française pour l'étude du foie de l'année 2023. Elles ont fait apparaître des modifications, comme on va le voir dans un instant. En première ligne chez les patients dont l'état général est conservé, le traitement de référence est aujourd'hui le SUEM en association au durvalumab, indication qui a été validée il y a quelques mois.

En cas de progression, le traitement de référence est désormais, d'une part, pour les patients n'ayant pas une altération génétique, un traitement par FOLFOX sur l'efficacité duquel je reviendrai dans un instant, et d'autre part, et c'est l'élément nouveau dans ces recommandations du TNCD et de l'AfEF, ainsi que de l'ESMO, d'emblée chez les patients ayant une altération génétique, soit de IDH1/2, soit de FGFR2, une thérapie ciblée, en écartant ainsi le FOLFOX sans qu'il n'y ait jamais eu d'étude comparative.

Enfin, pour finir, aucun traitement de référence n'est recommandé en deuxième ligne.

Les comparateurs cliniques pertinents sont au nombre de deux. Il y a tout d'abord le FOLFOX. Je vous rappelle que la combinaison FOLFOX, c'est la seule option thérapeutique de deuxième ligne qui a fait la preuve d'un gain de survie dans un essai randomisé, contrôlé, dont vous avez les principaux éléments sur cette plaque. Le taux de réponse objectif était faible, à 5 %, la survie en progression à quatre mois en médiane et la survie globale à 6,2 mois. Il s'agissait d'un essai randomisé versus *best supportive care*.

Le deuxième comparateur cliniquement pertinent est le pemigatinib, qui est un inhibiteur de FGFR2, qui a été examiné en CT en 2021, sur la base d'une étude de phase II, mono-bras, ouvert et qui avait fait l'objet d'une étude dont le critère principal était le taux de réponse objective, avec un taux de réponse objective qui était de 35 %, donc très nettement supérieur à celui qui avait été relevé dans l'essai FOLFOX. Mais il s'agissait là d'une étude non comparative. On peut noter aussi que dans les critères secondaires, la survie globale avait été mesurée à 21 mois.

Pour en arriver à l'essai qui fait la base de demande d'inscription déposée par le laboratoire, qui est l'essai FOENIX-CCA2, comme l'a dit le chef de projet, qui concerne LYTGOBI. Avant, LYTGOBI est un inhibiteur sélectif du FGFR 1-4 qui, contrairement au PEMAZYRE, est un inhibiteur sélectif qui a une action irréversible par liaison covalente. Ce produit est censé rester actif en cas d'apparition d'une résistance aux autres inhibiteurs de FGFR 2. Il s'agit là de données *in vitro*. Il n'y a aucun élément à ce sujet dans des essais cliniques.

Concernant les données disponibles, plus brièvement parce que le chef de projet en a parlé : une population de 103 patients dans un essai mono-bras en ouvert. C'est une population conforme aux patients qui sont vus en France, avec notamment une proportion significative de patients caucasiens ou d'origine européenne. Tous les patients avaient été traités précédemment par traitement de première ligne qui était CISGEM à l'époque. A noter qu'un peu plus de la moitié des patients étaient au-delà de la deuxième ligne.

Le chef de projet vous a donné les résultats, je ne reviens pas dessus : un taux de réponse objective qui est de 43 %, c'est-à-dire qu'il est comparable à celui qui a été observé dans l'essai de phase II avec le PEMAZYRE et une survie globale qui est un critère secondaire et exploratoire qui est de 20 mois, là aussi comparable aux données obtenues avec le PEMAZYRE.

Puisque les autres critères sont des critères exploratoires et que le chef de projet vous les a donnés, j'en viens aux données de tolérance. La tolérance n'est pas excellente puisque des effets secondaires ont été observés chez 100 % des patients après une durée médiane de traitement de neuf mois. Les effets secondaires graves ont été observés chez 77 % des patients et les effets secondaires de grade supérieurs ou égal à 3 ont été observés chez 77 % des patients attachés au traitement dans 57 % des cas, et les effets secondaires graves, dans 39 % des cas.

Parmi ces effets secondaires, il y a des effets indésirables dits de classe observés avec les autres anti-FGFR2, comme les hyperphosphatémies, qui sont présentes dans 85 % des cas, la toxicité unguéale qui est assez invalidante et la toxicité rétinienne qui est préoccupante puisqu'il peut y avoir des décollements de rétine, ce qui à un stade avancé est un effet secondaire réellement préoccupant.

Vous avez sur cette diapositive les effets indésirables d'intérêts particuliers qui vous montrent les données en termes d'effets secondaires de tout grade : pour la toxicité unguéale 47 %, pour l'hyperphosphatémie 91 %, une hépatotoxicité qui est présente de façon assez fréquente, mais spontanément résolutive, et des anomalies rétinienne qui, comme je vous l'ai dit, sont des chorioretinopathies, potentiellement assez sévères.

En résumé, le profil de tolérance est assez médiocre, avec des effets indésirables qui sont particulièrement préoccupants pour, comme je l'ai déjà dit, ce qui est à mettre en balance avec un bénéfice clinique sur lequel je vais revenir dans un instant. Je ne reviendrai pas sur les comparaisons indirectes, parce que Clara Locher en dira peut-être un mot.

Juste pour préciser que le programme de développement, qui prévoyait initialement une étude randomisée, en première ligne, comparant LYTGObi au CISGEM a été abandonné en raison de difficultés de recrutement. Les négociations avec l'EMA ont conduit à substituer cette étude par une étude de réplication en deuxième ligne, mono-bras, en ouvert, selon les mêmes modalités que la première étude, avec toutefois deux bras : un bras à la posologie qui a été utilisée dans l'essai FOENIX, qui est un bras à la dose de 20 milligrammes, mais également un bras à posologie réduite, 16 milligrammes, raison des problèmes de toxicité notamment qui ont été observés dans l'étude de phase II présentée. Cela soulève la question du caractère optimal de la posologie qui est recommandée dans le dossier.

Les principaux éléments de discussion sont assez simples. L'étude a été bien conduite, mais il s'agit d'une étude avec une faiblesse méthodologique importante puisque c'est une étude mono-bras, en ouvert. Les résultats en termes d'efficacité et de tolérance sont tout à fait superposables aux résultats qui ont été observés dans une étude similaire dans le même périmètre d'indication avec le PEMAZYRE. Les deux produits ont été développés, je le précise, de façon concomitante. Bien sûr, en l'absence de comparateur, il est absolument impossible de préciser l'effet propre au traitement dans le sous-groupe de patients qui ont des altérations génétiques de FGFR2. On ne dispose pas surtout de données permettant de documenter de façon robuste le bénéfice clinique.

Le profil de tolérance, à mes yeux, est caractérisé par une incidence élevée d'effets indésirables, des réductions de doses ou des suspensions transitoires de traitement fréquentes, comme l'a dit le chef de projet. Encore une fois, ce profil de tolérance est superposable aux données de l'étude de phase II de PEMAZYRE. La toxicité cornéenne préoccupante et la toxicité unguéale invalidante sont deux effets secondaires qui pèsent lourd dans ce profil de tolérance.

En conclusion, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et un ISP. En tant que donné les faiblesses méthodologiques de l'étude, de l'absence d'études comparatives dans le programme de développement, qui auraient permis d'étayer un bénéfice clinique, de la disponibilité d'un anti-FGFR2 en deuxième ligne et au-delà dans cette indication, le PEMAZYRE, un SMR insuffisant me semble légitime. Si un alignement sur le PEMAZYRE était retenu dans la discussion, c'est-à-dire un SMR faible et une ASMR V, je précise que l'indication devrait être restreinte aux patients en progression après une première ligne non éligible au FOLFOX, comme cela a été conclu pour le PEMAZYRE lors de son examen il y a un an et demi.

Voilà ce que je pouvais dire.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci Ariane. Le chef de projet nous lit le rapport de Hugues.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je précise qu'on a échangé avec Hugues et qu'il est d'accord avec ce que j'ai présenté. Ça va gagner du temps.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est parfait. Donc ce n'est pas la peine, à moins qu'il y ait des éléments que tu veuilles préciser.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, les conclusions ont été alignées avec le Professeur Mallat.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on l'a en plus dans le dossier. On est censé l'avoir. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pareil, je n'ai pas grand-chose à ajouter. Je veux juste revenir sur le profil de sécurité. Parce que quand on regarde le profil de sécurité des effets indésirables fréquents, ce qu'on voit, c'est qu'il y a nécessité d'interrompre, de réduire ou d'arrêter de traitement de manière extrêmement fréquente. Pour les interruptions de dose, on a, *a priori*, quasiment deux tiers des patients qui ont nécessité une interruption de dose. 60 % quasiment se sont vu avoir une réduction de dose, et 8 % ont nécessité carrément un arrêt de traitement. Il y a énormément de questions.

Finalement, la dose est-elle vraiment optimale en sachant qu'elle a été identifiée à partir d'un essai d'escalade de doses en trois plus trois, dont on sait, même si c'est la méthode la plus utilisée, ce n'est pas du tout une méthode adaptée pour identifier une dose recommandée, particulièrement pour les inhibiteurs de tyrosine kinase. En plus, ils se sont contentés d'observer la toxicité au cours du premier cycle d'administration, soit seulement 21 jours, alors qu'on sait que c'est un déploiement qu'on va utiliser de façon chronique. Le laboratoire lui-même doit considérer que la dose optimale n'est pas identifiée puisqu'il fait une seconde étude où il va comparer deux doses 16 et 20 milligrammes.

En plus d'un dossier qui est relativement minable puisqu'on a uniquement une étude de phase II non comparative, on a une incertitude importante quant à la dose utilisée. Le profil de sécurité est fortement impacté par des toxicités importantes. C'est vraiment un point sur lequel je voulais revenir, une incertitude sur la dose utilisée.

Le deuxième point, c'est qu'effectivement, en l'absence de comparaison directe, le laboratoire propose des comparaisons indirectes. Déjà, il y a une absence de justification sur le fait qu'il n'y ait pas de comparaison directe. A mon sens rien ne s'oppose au fait de faire une comparaison directe versus chimiothérapie. Une étude comparative était planifiée, mais comme Ariane l'a rappelé, elle a été interrompue du fait d'un défaut de recrutement. Du coup, on n'a plus de comparaison directe qualifiée dans le plan de développement.

Les deux comparaisons indirectes qui sont proposées, c'est futibatinib versus chimiothérapie. Je ne rentre pas dans les résultats puisque tout de même, le premier problème inhérent à cette comparaison, c'est le fait que les données issues du comparateur chimiothérapie sont issues d'une étude pocket 0.01.19 enregistrement 3 FGFR est inconnu. Comme cela représente, Ariane l'a dit, un début seulement 10 à 12 % des patients, on sait dès le départ que l'on a un biais de confusion que l'on ne pourra pas éliminer, qui est le statut FGFR.

Pour la deuxième comparaison, c'est futibatinib versus l'autre inhibiteur de FGFR pemigatinib, qui lui a également obtenu une autorisation de mise sur le marché. Là, difficile de savoir comment cela peut modifier notre perception de l'efficacité dans la mesure où ce traitement n'a lui-même pas montré un bénéfice vis-à-vis du traitement d'urgence. On est encore dans l'attente de la comparaison directe versus FOLFOX.

Pour moi, ce sont des résultats qui ne sont pas interprétables et qui ne sont pas en mesure de modifier notre appréciation du dossier. Voilà un peu ce que j'avais à dire et que je résume sur la dernière diapositive : des données disponibles, qui sont très faibles, seulement sur une centaine de patients, des comparaisons indirectes qui sont difficilement interprétables, et un plan de développement qui n'est pas en mesure de lever toutes ces incertitudes, en dehors de la dose optimale, qui sera peut-être à revoir en fonction des résultats de AS-120-205 qui sont attendus pour octobre.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Clara. Une question de Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci beaucoup. On comprend bien cette difficulté de recrutement, réalité qui est quasiment endossée, j'ai l'impression, par l'Agence européenne. Alors que l'incidence est de 3 000 individus par an, si j'ai bien lu le rapport de nos experts, comment explique-t-on le fait que l'industriel n'arrive pas à recruter de patients, où l'on voit que les investigateurs participent à l'étude ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT. - Ce n'est pas 3 000 patients par an. C'est l'incidence globale du cholangiocarcinome avancé. Là, il faut qu'on prenne 10 %. On arrive plutôt à une fourchette de 200 à 300 patients/jour les patients porteurs d'une altération de FGFR2.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - C'est ça la limite principale ? C'est quasiment une maladie rare. Le recrutement est privilégié sur l'international, pourquoi n'arrive-t-on pas à inclure ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT. - On a déjà eu cette discussion, il y a une quinzaine de jours, à propos du dossier TIBSOVO. Des études comparatives sont faisables puisque justement, on était dans le cadre d'un dossier pour lequel il y avait une étude comparative, le laboratoire qui développe LYTGOBI a choisi de partir sur une étude mono-bras comme l'a fait le laboratoire qui a développé PEMAZYRE.

J'ai discuté avec un certain nombre d'experts dans le domaine qui disent que désormais, les études comparatives ne sont plus faisables. C'est le discours habituel. Parce que quand on présente aux patients le résultat des données, et cela dépend de la façon dont on les présente, ils refusent de rentrer dans un essai thérapeutique puisqu'il y a des molécules qui sont déjà disponibles. C'est un débat que l'on a très souvent.

Pour ma part, et je vous parle aussi au nom de Hugues, parce que l'on en a discuté tous ensemble avec les chefs de projet, c'est vraiment important de continuer à exercer une pression pour que les laboratoires fassent des développements comparatifs, et qu'on ait des critères cliniques robustes. Parce que là, le taux de réponse objective est tout de même très limité.

M. le Pr COCHAT, Président.- On est bien d'accord. Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Deux points. Le premier, c'est par rapport à PEMAZYRE, y a-t-il un développement concomitant ou pas ? Deuxièmement, dans le contexte où il y aurait un développement concomitant, y a-t-il une différence dans la tolérance de ces deux médicaments ? Le PEMAZYRE a-t-il un profil de sécurité qui est aussi catastrophique, aussi mauvais que ce médicament ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Pour ta première question, la réponse est oui, développement concomitant. Je rappelle d'ailleurs que le développement des deux médicaments a été commencé avant que l'indication de FOLFOX en traitement de deuxième ligne a été validée, puisque cette indication a été validée en 2021.

La réponse à la question sur le profil de sécurité. Le profil de sécurité est tout à fait comparable pour les deux produits, avec dans les deux cas, les effets indésirables de classes qu'on a évoqués, c'est-à-dire des hyperphosphatémies, une toxicité unguéale qui est importante. Jean-Claude me demandait tout à l'heure, ce sont les ongles qui tombent, c'est tout de même très invalidant. Et les risques de décollements rétinien, qui certes sont peu importants en proportion, on est sur une petite série de patients. C'est tout à fait superposable quand on regarde les chiffres, si tant est que l'on soit autorisé à comparer. Je parle sous le contrôle de Sylvie et de Clara.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Dominique.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir, au vu des effets secondaires, s'il y a un rapport sur la qualité de vie des patients avec ce traitement.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il y a des données, mais c'est non-comparatif. C'est toujours un problème de l'interprétation.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien. Le bureau n'était pas enthousiaste, on proposait effectivement un SMR... Tu avais une question Sylvie, excuse-moi je ne t'avais pas vu. Sylvie d'abord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste vérifier un point sur le schéma d'études. Je ne suis pas sûre d'avoir compris. J'avais l'impression que c'était une étude prescrite *basket*. Il y avait plusieurs cohortes. Je n'ai pas bien compris comment étaient choisis les cholangio intrahépatiques dans la phase II. A-t-on les résultats sur les autres cohortes, ou tout d'un coup, à la fin de la phase I, ils n'ont gardé que ces malades ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Dans la phase I, effectivement, c'était un essai *basket* avec un petit nombre de patients atteints de cholangiocarcinome. Ils ont choisi ensuite, dans la phase d'expansion, de développer sur l'indication cholangiocarcinome. Là, ils ont recruté un certain nombre de patients supplémentaires. D'ailleurs, ils ont dû en *screener* près de mille, si je me souviens bien, je n'ai plus les chiffres en tête, pour pouvoir en obtenir...

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- 700 et des brouettes.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- 700 ont des brouettes pour en retenir 120 et finalement en analyser 130.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je me posais la question de ce qui différencie les deux inhibiteurs pour qu'on n'aligne pas la valorisation de l'un sur l'autre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vais peut-être laisser répondre les experts, mais le niveau de démonstration est un peu différent entre les deux. La tolérance est comparable mais il me semble que la démonstration de l'effet est tout de même moins bonne. Ariane, je te laisse répondre.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Non. En termes d'effets, sur le critère de jugement principal, c'est pour cela que je vous l'avais mis dans le rapport, pour PEMAZYRE, le taux de réponse objectif était à 35 %. Là, il est à 42 % avec LYTGobi. Si on regarde sans y attacher trop d'importance, le critère survie globale, on a 21 mois dans les deux cas. On est vraiment très superposable.

Après, la question, c'est la discussion, c'est de savoir si on retient deux molécules avec une démonstration qui est tout de même de qualité très faible ou si on considère qu'une seule suffit. Je voudrais juste rajouter un élément supplémentaire : PEMAZYRE a dans son programme de développement, une étude contrôlée qui est une première ligne, mais qui permettra tout de même d'avoir des éléments supplémentaires sur les critères cliniques comme la survie sans progression, la survie globale et également sur le profil de tolérance, ce qui n'est pas le cas avec LYTGobi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je propose qu'on vote sur cette base. On ne parlera pas d'alignement si cela ne vous ennuie pas. Je préfère que vous redisiez, même si vous voulez aligner, que vous redonniez l'évaluation du PEMAZYRE qui était faible, V.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais laisser le chef de projet prendre la parole pour la proposition de libellé d'indications avec quelques précisions. Pour le périmètre de restrictions proposé, on vous proposait de faire un peu comme PEMAZYRE, à savoir de rajouter la mention de cholangiocarcinome intrahépatique, étant donné que cette mutation se trouve quasi exclusivement dans ce type de cholangiocarcinome, et que seuls des patients atteints de cholangiocarcinome intrahépatiques ont été inclus. Également la notion de progression après au moins une ligne de traitement et inéligible au FOLFOX.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord sur l'inscription, mais il faut qu'on vote en miroir alors. L'avait-on fait pour le PEMAZYRE ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour le PEMAZYRE, ce qui avait été fait, c'est dans le périmètre restreint que je viens de vous nommer. En effet, un miroir avait été fait dans le reste de la population.

M. le Pr COCHAT, Président.- On fait pareil, on fait la même restriction que PEMAZYRE et le même miroir que PEMAZYRE. On vote le miroir, mais commençons par le SMR.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En termes de tolérance, pour le PEMAZYRE, c'est pareil ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Ariane semblait dire que c'était pareil.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne va pas les pénaliser du fait qu'ils aient un plan de développement inexistant ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est la seule grosse différence tout de même. Oui, c'est important. C'est ce que j'ai voulu dire quand je trouvais que le niveau de démonstration était potentiellement très différent, mais je vous laisse voter.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous votez pour l'ISP, le SMR, l'ASMR et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour l'ISP, 22 voix contre, le SMR : insuffisant, le niveau d'ASMR : V, le miroir insuffisant, c'est donc un SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

pocket.....7

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