



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 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.

1. Audition inscription (CT) : TIBSOVO 250 mg (Cholangiocarcinome (CCA)) (Ivosidenib) (CT-20364) LES LABORATOIRES SERVIER

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à TIBSOVO. On fait rentrer le laboratoire Servier. Bonjour Messieurs, Dames de Servier. On va revoir ensemble TIBSOVO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour votre présentation précisément. Ensuite, 10 minutes toutes aussi précises de discussions avec la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- On voit aujourd'hui TIBSOVO à base d'ivosidénib en forme comprimée pelliculée dans le cadre d'une audition, suite à l'avis qui a été formulé par la commission le 8 novembre concernant l'indication suivante : Hormonothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1-R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique ». La demande initiale concernait les deux listes, puisque c'est une voie orale : la liste Sécurité sociale, l'officine, et la liste collectivités.

Le dossier était fondé principalement sur une étude pivot de phase III, l'étude ClarIDHy. C'est une étude de supériorité randomisée 2 :1 en double aveugle comparative versus placebo qui a recruté 187 patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique et dont la tumeur avait une mutation IDH1. Ces patients étaient précédemment traités par un ou deux traitements systémiques. Le critère principal de cette étude était la survie sans progression et les critères secondaires hiérarchisés étaient la survie globale et le taux de réponse global.

Sur le critère principal, il y a eu une démonstration d'une différence entre les deux bras, entre le traitement et le placebo, 2,7 mois dans le groupe ivosidénib versus 1,4 mois dans le groupe placebo, soit une différence en médiane entre les deux groupes de +1,3 mois. Il y a eu un switch dans l'étude du groupe placebo vers le groupe expérimental. Une analyse de sensibilité a été réalisée, mais celle-ci est complètement exploratoire.

Sur les critères secondaires dont la survie globale, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes et le taux de réponse, qui était un critère secondaire hiérarchisé, n'est pas analysable du fait de la non significativité du premier critère secondaire hiérarchisé.

La qualité de vie dans cette étude était exploratoire et en termes de tolérance, on avait noté dans l'étude, les événements de grade ≥ 3 étaient de 51,2 % dans le couple expérimental versus 37,3 dans le groupe placebo. Les événements graves ont été notés chez 35 % dans le groupe expérimental versus 23,7 % dans le groupe placebo.

Il y a eu six décès dans le groupe ivosidénib suite à un événement indésirable : l'obstruction intestinale, la pneumonie, deux sepsis, l'encéphalopathie hépatique et une embolie pulmonaire. Un risque important a été identifié dans le PGR, qui était l'allongement du QT.

Dans l'avis provisoire de la commission, étaient notés les points suivants :

- la réalisation de l'étude réalisée sur placebo en deuxième ligne alors que des traitements actifs étaient utilisés à cette ligne de traitement était interrogeable ;

- le gain modeste démontré sur le critère principal qui était la survie sans progression de 1,3 mois, une différence entre les médianes entre les deux groupes ;
- on ne peut pas tirer de conclusions sur la survie globale ;
- le profil de tolérance qui était le fait de noter des événements de grade supérieur ≥ 3 chez un patient sur deux dans l'étude et environ un tiers des patients du bras expérimental ont eu des événements graves.
- l'absence de conclusions formelles pouvant attirer sur les critères exploratoires sur la qualité de vie ;
- en deuxième ligne de traitement, il y a une chimiothérapie par FOLFOX, la seule option aujourd'hui ayant démontré dans une étude randomisée en double aveugle un gain en survie globale versus les meilleurs soins de support, étude publiée dans le *Lancet Oncology* en 2021.

Les conclusions de l'avis étaient un SMR modéré et une ASMR IV versus placebo uniquement dans le sous-groupe de patients qui ne sont pas éligibles à l'utilisation du FOLFOX. Et concernant la place dans la stratégie thérapeutique, considérant l'impossibilité de positionner le TIBSOVO par rapport au protocole FOLFOX en deuxième ligne, en l'absence d'études comparatives directes entre ces deux traitements ou de comparaison indirecte robuste, la commission considère que TIBSOVO est une option de traitement chez les patients qui ne relèveraient pas d'un traitement par FOLFOX.

Voilà pour la synthèse du dossier

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. C'est à vous.

M^{me} GOBILLOT. - Monsieur le Président, Messieurs les vice-présidents, Mesdames et Messieurs, nous tenons à vous remercier de nous avoir accordé cette audition. Je suis Cynthia Gobillot, directeur du département accès au remboursement pour la France. Pour cette audition, je suis accompagnée de Jean-François Duco, directeur accès au marché et affaires économiques France, du Docteur Shanti Moreno-Vera, directeur des affaires médicales France et du Professeur Jean-Frédéric Blanc, hépato-gastroentérologue qui se présentera à vous lors de sa prise de parole.

La indication de l'AMM et les conclusions du projet d'avis du 8 novembre ont été rappelées par le chef de projet, je ne vais pas y revenir. L'objet de notre venue est la sollicitation d'un SMR modéré et d'une ASMR V dans la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des patients éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. Nous ne sollicitons aucune modification du projet d'avis pour la population inéligible au FOLFOX.

Je vais céder la parole au professeur Jean-Frédéric Blanc qui va, au regard de son expérience de clinicien, vous expliquer ce que pourrait TIBSOVO dans une population de patients éligibles au FOLFOX, et surtout ce que cela pourrait représenter pour le patient.

M. le P^r BLANC.- Merci. Je suis le Professeur Jean-Frédéric Blanc, hépatologue oncologue digestif et je dirige le service d'oncologie digestive du CHU de Bordeaux. Mon domaine de l'expertise, ce sont les tumeurs du foie primitives et j'ai été responsable des rédactions des recommandations de prise en charge aussi bien des carcinomes hépato-cellulaires que les cholangiocarcinomes, la tumeur qui nous intéresse aujourd'hui.

Un bref rappel sur le carcinome. C'est une tumeur relativement rare et très certainement grave avec les taux de survie à 5 ans inférieurs à 10 %. On est dans le top cinq des tumeurs de plus mauvais pronostic en France et dans le monde. Peu de patients accèdent à un traitement chirurgical curateur avec un taux de récurrence extrêmement élevé. Il est important d'avoir des traitements systémiques et plusieurs traitements systémiques peuvent permettre d'améliorer le pronostic.

En première ligne, la situation est claire à l'heure actuelle, avec un schéma standard par cisplatine-gemcitabine et une immunothérapie qui est le durvalumab depuis deux ans.

En seconde ligne, jusque très récemment, en 2021, nous n'avions que très peu de données d'évidence. On a maintenant des données plus convaincantes avec une chimiothérapie qui est le FOLFOX dont je vais reparler. On a également des données relatives à l'identification dans ces FOLFOX d'une fréquence élevée de mutations actionnables, des mutations importantes pour la prolifération tumorale qui peuvent être ciblées par les médicaments. La plus fréquente de ces mutations est la mutation IDH1 qui est observée dans environ 10 à 20 % des cas de cholangiocarcinome intra-hépatique.

Les données les plus solides, pour la première fois, on a eu des études de phase III en seconde ligne, deux études de phase III publiées de façon quasi concomitante et développées en parallèle. Une étude avec la chimiothérapie FOLFOX avec un objectif principal de survie global et une étude avec l'ivosidénib dans la sous-population des patients avec une tumeur ayant une mutation IDH1 positif, dont l'objectif principal était la survie sans progression.

On est là au cœur du problème, c'est qu'on a maintenant deux solutions thérapeutiques chez certains patients qui ont une mutation IDH1. Il faut essayer de voir comment on positionne le FOLFOX par rapport à l'ivosidénib, en sachant qu'il n'y a pas de comparaison directe. Les comparaisons indirectes sont extrêmement difficiles. Je vous rappelle que l'étude FOLFOX s'intéressait à l'ensemble des cholangiocarcinomes. On ne dispose pas des données des patients avec mutation IDH1 dans cette étude, mais si on fait un calcul rapide et qu'on extrapole on peut considérer qu'il y avait moins de 15 patients avec IDH1 dans l'étude FOLFOX et qu'il n'y aurait pas la possibilité de faire une étude de comparaison indirecte.

À la lumière de ces deux études, des recommandations ont été écrites depuis 2021 avec deux recommandations françaises, soit pathologique par l'AFEF, soit plus oncologique par le TNCD qui vient d'être publié. Dans les deux cas, en seconde ligne, le FOLFOX apparaît comme un traitement standard en population globale de l'ensemble des cholangiocarcinomes. Par contre, en cas de mutation et en ce qui nous concerne la mutation IDH1, on conseille de privilégier l'ivosidénib dès la seconde ligne.

Ce que je vais essayer de vous expliquer, c'est pourquoi ces recommandations sont ainsi faites. Je me permets, en tant que président des recommandations de l'AFEF, les recommandations

de l'ADEF ont été faites selon une méthodologie rigoureuse avec les méthodologies Rand et Delphi, à savoir qu'il y a une lecture bibliographique avec un groupe d'experts qui a coté, en fonction du niveau de preuve, chaque étude. Les recommandations ont ensuite été faites et discutées lors d'une réunion publique d'une journée à Paris. Les recommandations définitives ont été votées par les 50 experts choisies par des sociétés savantes françaises impliquées dans le cholangiocarcinome. Ces deux recommandations que vous voyez là sont avec un accord fort, c'est-à-dire que tous les experts ont voté en faveur de cette recommandation.

Sur quoi cela repose ? L'analyse de deux études cliniques, en sachant que le FOLFOX est une chimiothérapie qui n'a pas d'AMM dans le cholangiocarcinome et qui n'a jamais été évaluée par les autorités de santé. Dans les données de la publication, c'est une étude de l'Académie britannique de phase III randomisée seconde ligne stricte versus soins de support. Cette étude est positive sur son objectif principal qui est la survie globale. Le bénéfice en survie est modéré. Le gain en survie globale, la médiane est inférieure à un mois et on voit que dès 18 mois, le bénéfice est perdu. Il n'y a pas de survivant à long terme. On peut retenir le chiffre de 25 % de survivants à un an, ce qui est observé dans à peu près toutes les études de chimiothérapie que l'on a pu voir dans la littérature dans cette situation.

Ce bénéfice est limité. Il peut être mis en cause par certains biais de l'étude que nous avons relevés :

- Le premier biais est que la surveillance et le suivi des patients n'étaient pas le même dans les deux groupes. Ainsi, l'imagerie n'était réalisée que dans le groupe ayant bénéficié du FOLFOX. FOLL n'est pas dans le groupe soins de support. On n'a pas de moyens de comparer les survies sans progression de ces deux groupes, ce qui est dommage puisque quand le bénéfice en survie est limité, on aime bien avoir des arguments complémentaires pour juger de l'efficacité antitumorale du traitement.
- Le second problème est que le rythme de surveillance n'était pas le même dans les deux groupes. Tous les deux semaines dans le groupe FOLFOX, tous les mois dans le groupe soins de support. Or, on sait que dans cette maladie, les infections biliaires sont fréquentes, sont graves et peuvent entraîner le décès. Plus on les diagnostique tôt, mieux on les prendra en charge et on évitera ces complications graves. En surveillant tous les 15 jours, on peut avoir un bénéfice en faveur du bras FOLFOX.

Le dernier point marquant, c'est la qualité des données. Dans un tiers des cas, les données cliniques de base line qui servaient à la stratification étaient fausses. La stratification a été mal faite. De façon globale, c'est la qualité des données de cette étude qui est remise en cause.

Il n'en reste pas moins que c'est la seule étude positive de phase III que l'on ait et le FOLFOX a l'avantage, en particulier en France, d'être une chimiothérapie parfaitement connue. C'est rassurant. Les oncologues digestifs savent le faire depuis plus de 20 ans et le font quotidiennement. On sait manier, mais on ne peut pas dire qu'elle est facile à manier et ce

qui ne veut pas dire qu'elle n'est pas toxique. On est dans une population très fragile de patients avec une maladie grave qui a progressé en seconde ligne, qui ont des perturbations des tests hépatiques qui gênent l'administration des chimiothérapies et qui ont déjà une toxicité cumulative de la chimiothérapie. Ils ont déjà reçu un sel de platine et on va leur réintroduire un sel de platine avec des toxicités qui vont être importantes. En pratique, comme on le voit dans l'étude, dans deux tiers des cas, le traitement n'est pas administré la deuxième semaine. Il y a souvent suppression (inaudible son 5, 00'11'18) de sel de platine. Dans ce cas-là, on ne sait plus exactement ce plancher en termes d'efficacité en oncologie.

L'autre élément important, lorsque les patients accumulent deux chimiothérapies dans ces maladies avec un foie qui n'est guère sain, il est quasiment impossible de proposer une ligne ultérieure. Dans l'étude, 12 % des patients seulement ont pu avoir une ligne ultérieure. L'idée de se dire qu'on commence par le FOLFOX et derrière, on pourra faire l'ivosidenib est en quelque sorte une illusion. Après le FOLFOX en général, on ne peut plus faire de traitement.

On a une chimiothérapie qui est la seule qui a trouvé son efficacité en survie globale, mais avec les limites méthodologiques dont j'ai parlé, avec le bénéfice qui est faible. Selon l'échelle, le bénéfice est de 1 sur 5, c'est-à-dire absence de (inaudible son 3, 00'12'10). C'est le seul traitement qu'on a pour les cholangiocarcinomes en général. Par contre, dans les populations accessibles à un autre traitement, est-ce qu'il faut perdre le FOLFOX ou le traitement ? La question se pose.

On va parler de l'étude ClarIDHy, je ne vais pas la détailler, vous l'avez déjà évaluée. Le problème est que du fait d'un crossover, la survie globale ne peut pas être interprétée. On ne peut pas démontrer qu'il y a un bénéfice en survie globale, même si cela reste possible. Si l'on regarde de façon numérique la courbe ivosidenib, on atteint un taux de survie à 12 mois de 43 %. Ce sont des taux jamais atteints dans aucune étude de chimiothérapie, quelles qu'elles soient dans le cholangiocarcinome. On a également des survivants à long terme, ce que l'on ne voit pas non plus avec la chimiothérapie. C'est un bénéfice qui est fortement attendu. Quand on regarde la survie sans progression, on voit qu'il y a ces patients qui sont sans progression à long terme. Le bénéfice en termes de survie sans progression est faible. Vous le voyez en début de courbe, près de la moitié des patients ne tirent pas un vrai bénéfice avec l'ivosidenib. On n'est incapable de bien les identifier. Ce que l'on sait, c'est que plus on traite ces patients tardivement et qu'ils ont reçu plusieurs lignes de traitement, moins la survie sans progression est bonne. C'est un argument pour traiter les patients un petit plus tôt dans la prise en charge.

En ce qui concerne la tolérance, vous l'avez noté, le risque principal est représenté par l'allongement du QT. C'est habituel avec les inhibiteurs de tyrosine kinase. On a l'habitude de gérer cela. On a l'habitude de faire de l'électrocardiogramme. L'ivosidenib qui est récent est moins bien connu par les oncologues, mais dans l'expérience que j'en ai et l'expérience de l'étude clinique, le profil de tolérance reste bon. Il n'y a eu que 7 % d'adaptation de dose ou d'arrêt pour toxicité, ce qui est à mettre en balance des 66 % avec le FOLFOX. De façon générale, ces patients qui reçoivent de l'ivosidenib, pendant la période où ils le reçoivent, ils vont avoir un bénéfice clinique parce qu'ils vont se mettre à distance des effets cumulatifs de la chimiothérapie. Ces patients vont récupérer sur le plan hématologie, sur le plan rénal et sur le plan hépatique. Il n'y a plus la toxicité de la chimiothérapie. Même s'ils progressent, on

pourra leur proposer un traitement par FOLFOX. Dans tous les cas, on peut proposer le traitement par FOLFOX. Dans l'étude ClarIDHy, moins de la moitié des patients avaient accès à une ligne ultérieure. Dans cette étude, les patients, après une troisième et une quatrième, sont de toute façon en échec et au bout des lignes thérapeutiques.

On a un traitement qui donne des signes forts d'efficacité clinique. Sur l'échelle de bénéfices de l'ESMO, il est à 3 sur 5, donc un bénéfice modéré. C'est un traitement qui permet au patient de récupérer de la toxicité de la chimiothérapie et, en cas de progression, de pouvoir reprendre la chimiothérapie dans des conditions meilleures que si on enchaînait deux lignes de chimiothérapie. C'est pour ces raisons qu'il me semble plus logique de privilégier l'ivosidénib, même chez les patients éligibles au FOLFOX en seconde ligne, en sachant que ce sont des considérations très cliniques. Je suis d'accord sur le fait que n'y a aucune évidence permettant de dire qu'il faut faire l'ivosidénib avant le FOLFOX, de même qu'il n'y a aucune pour dire qu'il faut faire absolument le FOLFOX avant l'ivosidénib.

Les recommandations européennes ne peuvent pas être plus actuelles que les recommandations françaises. Chez les patients avec une mutation *TP53*, il y a deux standards thérapeutiques, le FOLFOX et l'ivosidénib. Il faut laisser le choix au clinicien en fonction des caractéristiques des patients et de ses habitudes de prescription, de choisir entre les deux médicaments. C'est ce qui est discuté à l'échelle européenne. C'est une attitude et une possibilité que l'on souhaiterait avoir en France pour permettre aux patients d'avoir la meilleure solution thérapeutique.

M^{me} GOBILLOT.- Je vous remercie. En conclusion, au regard de ce qui a été exprimé par le Professeur Blanc, à savoir laisser le choix aux cliniciens, notre sollicitation était un SMR modéré dans le périmètre de l'indication de l'AMM, c'est-à-dire en y incluant les patients éligibles au FOLFOX, afin de leur offrir une thérapie supplémentaire, et une absence d'ASMR, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique pour la prise en charge de ces patients. Nous ne sollicitons aucune modification des conclusions dans le sous-groupe des patients non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

Nous vous remercions pour votre attention. Nous sommes maintenant à votre disposition pour les questions.

M. le P^r COCKAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des questions de la commission ? Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON.- Bonjour. Merci pour votre exposé. Je voulais souligner en préambule qu'on avait valorisé dans notre évaluation le fait que dans cette pathologie cancéreuse rare et dans un sous-groupe de patients rares qui représente environ 10 % de la pathologie, vous aviez été en mesure de mener une phase III comparative, ce qui était tout à fait remarquable et que nous avons souligné.

Au-delà de cela, le problème se pose de la stratégie en deuxième ligne lorsqu'il existe une mutation activable avec des recommandations françaises qui sont peut-être plus en faveur de privilégier les mutations activables que les recommandations européennes. Je pense que pour partie, ces recommandations françaises se font sur le fait qu'il y a parfois des taux de réponse très importants dans les phases II avec certaines mutations activables. Or justement, avec

l'ivosidénib, ce n'est pas le cas puisque, de mémoire, le taux de réponse objectif est autour de 2 %. J'aurai aimé un commentaire sur cette *discrepancy* entre un taux de réponse qui paraît très faible et une réponse clinique, vis-à-vis du placebo, qui existe. Merci.

M. le P^r BLANC.- C'est tout à fait exact. C'est l'expérience que l'on a, à savoir que l'on a une stabilisation de la maladie et une très rarement une réponse objective. Ce sont des stabilisations de la maladie que j'ai observées. Ça se voit avec d'autres TKI, en l'occurrence dans le cancer du foie, les tyrosines kinase de la même façon stabilisent sans donner de taux de réponse, mais la stabilité en elle-même permettrait d'augmenter la survie.

L'autre point est moléculaire, à savoir que l'on n'agit pas sur une voie qui va entraîner une destruction cellulaire. On bloque les proliférations cellulaires. En bloquant ces proliférations, on va empêcher la tumeur de grossir, mais pas forcément la faire réduire. Vraiment, l'objectif, je pense que c'est la stabilité tumorale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ? Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une question pour le Professeur Blanc. Vous avez évoqué tout à l'heure la difficulté de mettre ce traitement après le FOLFOX en troisième ligne. Je voulais demander votre avis sur l'accès précoce qui a été donné en décembre 2022 en troisième ligne. On a regardé les données de cet accès précoce puisqu'on l'a renouvelé. Il y a un certain nombre de patients qui ont été recrutés et ils sont tous en troisième ligne et après l'échec de FOLFOX. C'est une pratique française. Je voulais avoir votre avis sur le positionnement de cet accès précoce avec l'utilisation après le FOLFOX.

M. le P^r BLANC.- Après le FOLFOX, en général, il est difficile de proposer un traitement à des patients qui ont accumulé beaucoup de chimiothérapies, qui sont fatigués. Certains patients peuvent y accéder incontestablement. Ensuite, il faut regarder ce que les patients ont eu. Très souvent, ils sont en troisième ligne, mais ils ont eu très peu de FOLFOX. Le traitement a été arrêté extrêmement rapidement pour les toxicités, donc on n'a plus le temps de bénéficier du FOLFOX. Ce sont des patients qui, à mon avis, auraient dû passer sous ivosidénib d'emblée. On a plutôt chez ces patients perdus du temps avec du FOLFOX qui a augmenté les toxicités, mais ça resterait à évaluer.

Autre point, comme je vous l'ai dit, c'est qu'on a beaucoup d'arguments pour penser que le traitement et le contrôle de la maladie par ce type de molécule est d'autant plus important en le donnant précocement. Je pense que les résultats de l'ivosidénib après le FOLFOX, même en permettant qu'on puisse le faire, seront moins bons. On ne rend pas service aux patients en le faisant aussi tardivement. Il existe un bénéfice, mais le gain en survie sans progression est certainement moindre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Je voulais vous demander s'il y avait des protocoles qui allaient voir le jour de combinaison entre et l'ivosidénib une chimiothérapie dans l'cholangiocarcinome.

M. le P^r BLANC.- En seconde ligne, non, il n'y a pas de protocole en cours avec l'ivosidénib, pas à ma connaissance. Dans les thérapies ciblées en général, l'association des chimiothérapies est plutôt évaluée en première ligne dans une situation où les patients sont aptes à recevoir un traitement lourd et dans de bonnes conditions. En seconde ligne, on craint, parce que ce sont des patients fragiles, la toxicité. Ajouter FOLFOX et l'ivosidénib, pour ma part, je (inaudible son 5, 00'23'32) la toxicité de la combinaison.

M. MORENO VERA.- À ce jour, on est en train de soutenir l'évaluation en première ligne, de faire deux semaines FOLFOX puis switcher vers la thérapie ciblée et avoir après une randomisation pour faire la continuation de FOLFOX. Soit faire deux semaines FOLFOX, soit deux semaines FOLFOX et switcher. En termes de développement, c'est plutôt faire un traitement en première ligne en combinaison avec (inaudible son 5, 00'24'13), soit faire des combinaisons d'ivosidénib avec la chimiothérapie standard en première ligne. C'est la perspective.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je crois qu'il n'y a plus de questions. On vous remercie bien pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci. Bonne fin de journée.

M^{me} GOBILLOT.- Nous vous remercions également et nous souhaitons une très belle fin de journée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez d'autres questions ou commentaires ? Je trouve que l'expert a été assez bien. Il a précisé pas mal de choses. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- La question est pour le chef de projet. Pour le renouvellement de l'accès précoce, pourquoi on n'a pas « interdit » le FOLFOX comme ligne précédente ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Déjà, le libellé du BR était en troisième et il n'était pas du tout dans la ligne qu'on traite aujourd'hui. C'était troisième ligne et ce qu'on traite aujourd'hui, c'est la deuxième. Je ne sais pas si c'est clair. C'est la même étude qui a inclus des patients en deuxième ligne et en troisième ligne, mais l'accès précoce donné il y a un an concernait la troisième ligne.

M. le D^r TRINH-DUC.- J'entends bien, mais quand on entend l'expert qui dit ce n'est pas logique de mettre TIBSOVO après FOLFOX, on n'en tient pas compte finalement. En tout cas, les cliniciens français n'en tiennent pas compte puisqu'il y en a 15 % qui ont eu FOLFOX avant d'avoir TIBSOVO.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Je voulais dire que les commentaires de l'expert sur la pratique clinique ou les critiques vis-à-vis de l'étude FOLFOX, ne justifient pas le jugement que nous avons pu porter en première intention. C'est un avis, mais cela n'a rien de factuel. Le fait que dans cette étude, il n'y ait eu que 12 % qui ont eu une chimiothérapie ultérieure ne montre pas, de façon générale, la non-faisabilité de la chimiothérapie après FOLFOX. Cet argument me paraît un petit peu spéculaire. C'est pour cela que le chef de projet a rebondi pour montrer qu'il y avait des patients en troisième ligne dans l'accès précoce. Par ailleurs, je crois qu'il y a eu des patients qui ont eu de très nombreuses lignes, jusqu'à sept lignes préalables dans l'essai

pivotal.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet, pourrais-tu nous remettre la diapositive avec l'évaluation de la dernière fois ? La question qu'on se reposait, c'était l'ASMR IV versus placebo dans la mesure où il y avait d'autres traitements possibles. Non, ce sont eux qui avaient une diapositive. La question était de savoir si on laissait un SMRI dans cette catégorie ou pas.

M. le D^r BLONDON.- En sachant que c'est déjà l'option qu'on avait eue pour d'autres mutations activables par le passé, dans ce contexte-là, en deuxième ligne dans le cholangiocarcinome. Le point, c'est que les recommandations en première ligne, comme cela a été rappelé, est de faire une immunochimiothérapie, ce qui est valable pour tout le monde. En deuxième ligne, il y a plusieurs options thérapeutiques. Il y a le FOLFOX qui est possible chez tous les patients, comme cela a été rappelé, avec une étude qui est la seule étude en deuxième ligne dans les cholangiocarcinomes qui a démontré en phase II un gain en survie globale, certes modeste d'un mois, mais qui est absolument démontré. On a également un certain nombre de mutations activables chez à peu près la moitié des cholangiocarcinomes et les recommandations françaises sont plutôt en deuxième ligne lorsque l'on peut utiliser ces mutations activables plutôt que la chimiothérapie, parfois le FOLFOX. Les recommandations européennes, notamment celles de l'ESMO, sont beaucoup plus vagues là-dessus. Elles citent des possibilités, soit activer ces mutations activables lorsque c'est possible, soit faire la chimiothérapie par FOLFOX sans vraiment se positionner.

Par avis d'expert, ça a été rappelé par le Professeur Blanc, les recommandations en TNCD sont plutôt en faveur, en deuxième ligne, d'utiliser une mutation activable sans qu'il y ait d'études qui démontrent un bénéfice quelconque, notamment vis-à-vis du traitement de référence. On a vu que cette étude de phase III qui est la seule phase III en deuxième ligne est versus placebo, et pour les autres mutations activables, les quelques éléments qu'on a eus étaient des phases II mono-bras, voire des phases I. Le point de la discussion est là et jusqu'à présent, on avait considéré que le FOLFOX était, mutation activable ou pas, le seul traitement qui avait démontré de façon formelle un bénéfice et un bénéfice clinique. Et cela reste le cas jusqu'à présent.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues, si je comprends bien, en deuxième ligne, il y a les recommandations françaises qui disent quand il y a une mutation activable, on utilise d'abord le médicament qui agit là-dessus. Les recommandations européennes laissent le choix. Et nous nous disons de faire d'abord le FOLFOX, puis après le second. C'est ça ?

M. le D^r BLONDON.- C'est un peu ça. Ce qu'on dit, c'est que ce qui a été démontré en termes de bénéfices cliniques et notamment en termes de survie globale, la seule démonstration qui existe à ce jour, c'est avec le FOLFOX. Pour les autres, le niveau de preuve est moindre. Même si les avis d'experts peuvent les recommander, le niveau de preuve sur lequel nous avons l'habitude de fonder nos recommandations et les décisions est moindre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- L'analyse qu'ils font de la survie pour tenir compte de ce que j'appelle des switch, je n'ai pas le terme crossover parce que ce n'est pas dans les deux sens, il n'y a pas de croisement, il y a juste un switch. Les malades du bras placebo et dans le bras ivosidénib, la méthode utilisée fait l'hypothèse que l'effet de l'ivosidénib est le même chez les malades après progression qu'initialement. Je crois qu'en cancérologie, ces méthodes sont très critiquées. Je ne sais pas ce qu'en pense Hugues, mais il me semble qu'après progression, le malade n'est pas dans le même état qu'au moment de l'inclusion dans l'essai.

M. le D^r BLONDON.- Je me souviens que tu m'avais déjà posé la question la fois précédente. J'avais eu de mal à te répondre.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ça reviendrait à dire que l'effet du traitement est constant chez les malades qui sont en deuxième, troisième ou quatrième ligne. On n'en fait rien. C'est souvent inhabituel.

M. le P^r COCHAT, Président.- Un dernier commentaire d'Étienne parce que l'heure passe.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'était pour prendre le contrepoint. Il me semble que la plupart des éléments avaient été discutés lors du débat initial. Il y a un certain nombre de dossiers qui auraient pu avoir des SMR insuffisants avec ces données-là. Compte tenu des données qu'on a, il me semble que le partage des votes avait été limité lors du premier vote.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on revote sur le maintien ou pas de l'avis initial, puisque dans la discussion, rien ne va dans le sens de la proposition ou de la requête faite par le laboratoire. Je vous propose de relancer le vote, maintien ou pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour préciser les éléments de contexte de vote de l'analyse initiale de la commission, c'était 9 voix pour une ASMR V et 11 voix pour une ASMR IV. Le SMR avait été épars, même des SMR avaient été votés, au regard des nombreuses limites de l'étude, une étude versus placebo, un gain modeste en survie, un profil de tolérance marqué par des EI de grade 3. Tous ces éléments, il me semblait important de le rappeler.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si l'on met une ASMR IV, c'est le problème de savoir contre quoi. On avait déjà un petit peu patiné dans le yaourt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Parce que c'était versus placebo. Or, on avait dit qu'il y avait une autre possibilité thérapeutique. C'est ça, Hugues ?

M. le D^r BLONDON.- Oui. Là, on s'est fondée sur l'étude versus placebo. C'est ce qu'on fait d'habitude. Ariane Mallat faisait partie de la discussion et on était complètement en phase. C'est un élément de poids.

M. le P^r COCHAT, Président.- Paul.

M. DE BOISSIEU.- Par rapport au libellé versus placebo, vous vous rappelez que le Code de la Sécurité sociale et la doctrine précisent que les ASMR doivent être attribués versus les alternatives thérapeutiques. Sauf erreur de ma part, les placebo ne sont pas des alternatives thérapeutiques. Ce n'est utilisé que dans le cadre des essais cliniques et de la recherche. Je n'ai pas l'impression qu'il y ait un précédent de la commission ayant attribué des ASMR versus

placebo.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si, on l'a déjà fait.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Quand il n'y a pas d'alternative, on met dans la stratégie. Quand l'étude a été faite contre placebo, dans des situations où il n'y a pas d'alternative, le plus souvent, on met une ASMR dans la stratégie. Quand c'est versus un comparateur actif, on donne une ASMR versus le comparateur actif. On est en difficulté parce que l'étude a été menée contre placebo alors qu'il y avait potentiellement un comparateur actif. On est en difficulté pour donner une ASMR versus autre chose que le placebo.

M. le D^r BLONDON.- Pas tout à fait, Étienne, parce que si on est dans la restriction de l'indication, c'est lorsque le patient n'est pas éligible au FOLFOX, dans ce cas là il n'y a pas d'alternatives validées en troisième ligne parce que dans la stratégie thérapeutique, même si l'on ne donne pas des placebo aux gens et que l'on ne fait pas du *best supportive care* chez les gens qui sont OMS1 ou OMS0, il n'y a pas de référence en troisième ligne dans le cholangiocarcinome. Cela pourrait être éventuellement stratégique, mais la stratégie, c'est qu'il n'y a pas de référence.

M. DE BOISSIEU.- Pour préciser ma pensée, mon point, c'était dans le libellé. Je sais très bien que la CT a déjà émis des ASMR IV ou autres dans des études versus placebo, ce n'est pas mon point. Mon point, c'est le libellé. C'est le libellé versus placebo qui me pose un problème. Le libellé dans la strate ne pose aucun problème. Le versus placebo est pour moi plus problématique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela ne me dérange pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela ne me dérange pas. Compte tenu de ce contexte où dans la troisième ligne, il n'y a pas de référence, on peut mettre la strate. Mais dans d'autres cas, on avait mis versus placebo parce que c'était le comparateur de l'étude.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- En plus, on est en deuxième ligne. La demande est sur la deuxième ligne.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'idée serait de maintenir l'avis initial, mais en mettant l'ASMR dans la strate.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et de revoter l'ASMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela ne gêne pas, on peut revoter le SMR et l'ASMR.

M. le D^r BLONDON.- La demande du laboratoire, ce n'était pas sur l'ASMR, c'est sur le SMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Maintien, pas maintien, c'est ce que je voulais proposer, mais si on dit dans la strate, ce n'est plus du maintien.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Le laboratoire nous demande de modifier simplement la dernière ligne, c'est-à-dire chez les patients qui n'ont pas encore reçu le FOLFOX dans leur rechute. Et nous, on revoit toute l'indication. On a donné précédemment, pour les patients

qui ont déjà reçu du FOLFOX en deuxième ligne, un SMR modéré et une ASMR IV. On le revote aussi ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas logique de le revoter, mais si ce n'est l'histoire du placebo et de la strate parce que c'est là qu'on avait voté versus placebo.

M^{me} le D^r SIMONIN.- Sylvie, je suis navrée, je ne comprends plus. Là, on est en deuxième ligne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, on est en troisième ligne puisqu'ils ont le FOLFOX avant. On est en troisième ligne.

M^{me} le D^r SIMONIN.- Justement, non. Le périmètre, c'était en deuxième ligne et on avait exclu les patients éligibles au FOLFOX. Ils veulent le mettre en deuxième ligne.

M. le D^r BLONDON.- Non éligibles au FOLFOX.

M^{me} le D^r SIMONIN.- Non éligibles au FOLFOX en deuxième ligne. Ce qu'ils souhaitent, c'est la deuxième ligne, élargir aux patients qui seraient éligibles au FOLFOX. Ce n'est pas ce qu'on avait décidé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'on pourrait mettre la diapositive du laboratoire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne l'ai pas, mais je peux vous l'indiquer. Vous avez voté un SMR modéré et une ASMR IV dans le sous-groupe de patients qui ne sont pas éligibles au FOLFOX. Et pour le reste de l'indication, c'est-à-dire les patients éligibles au FOLFOX, vous avez donné un SMRI insuffisant. Aujourd'hui, ils reviennent sur ça.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils demandent un SMR important.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils demandent une ASMR V pour les patients éligibles au FOLFOX. On est toujours dans la deuxième ligne.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est dans la population éligible au FOLFOX qu'ils veulent changer. Dans la population éligible au FOLFOX, on avait mis un SMRI et ils veulent un SMR modéré et une ASMR V dans la strate. Michel a retrouvé la diapositive du laboratoire. Il faut qu'on vote sur la requête du laboratoire et non pas reprendre ce qu'on avait déjà voté. Pour ou contre la proposition du laboratoire qui est dans les autres situations de l'AMM éligibles au FOLFOX, de mettre un SMR modéré et une ASMR V dans la strate. On vote là-dessus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants. Vous êtes 18 voix contre, 2 voix pour et 1 abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.