



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 janvier 2024

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 - LYTGOBI

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à l'audition de LYTGOBI.

(Mme Julie Baron et le M. Pr Julien Edeline rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour.

Mme BARON.- Bonjour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons revoir ensemble LYTGOBI, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour votre présentation, puis dix minutes tout aussi précises pour la discussion avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Nous recevons le laboratoire THO dans le cadre de l'audition concernant la spécialité LYTGOBI, à base de futibatinib comprimés pelliculés, un inhibiteur de la protéine kinase.

Lors de la commission du 22 novembre 2023, la commission a voté un SMR insuffisant dans l'indication de l'AMM, à savoir en monothérapie 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 fibroblaste (FGFR2) ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement. Ce SMR insuffisant a pris en compte :

- le rapport efficacité/effets indésirables considéré par la commission comme mal établi, faute de données comparatives ;
- les données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de phase 2 non comparative alors qu'une comparaison versus les protocoles de chimiothérapie était possible. De plus, les comparaisons indirectes ne peuvent pas être retenues du fait de faiblesses méthodologiques majeures ;
- le profil de tolérance marqué par des événements indésirables fréquents et sévères, notamment avec le risque de décollement séreux de la rétine identifié comme un risque important dans le PGR.

Compte tenu de l'absence de données comparatives robustes, le futibatinib n'a pas de place dans la stratégie de traitement de deuxième ligne du cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement FGFR2 au regard des alternatives actuellement disponibles. De plus, le plan de développement, qui ne comprend plus d'étude comparative, aurait permis de lever les incertitudes quant au bénéfice clinique réel du médicament.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est à vous.

Mme BARON.- Bonjour, Monsieur le Président. Bonjour, Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Nous vous remercions pour cette audition aujourd'hui. L'objet de cette audition que nous voyons sur cette prochaine diapositive, c'est que le laboratoire TAIHO sollicite, pour LYTGOBI, futibatinib, la même indication remboursable, les mêmes niveaux de SMR et d'ASMR ainsi que la même population cible que PEMAZYRE, qui a été évalué récemment par la commission, et ceci au regard du besoin médical, des données d'efficacité et de tolérance sur lesquelles le Professeur Julien Edeline reviendra dans un instant, et ceci dans le sous-groupe de patients non éligibles à la chimiothérapie FOLFOX, tout comme le PEMAZYRE.

Avec cela, je passe la parole au Professeur Julien Edeline qui va ouvrir la discussion et exprimer son point de vue de clinicien sur ces points qui sont importants pour le futibatinib.

M. le Pr EDELINE.- Bonjour, Monsieur le Président, chers confrères. Je suis oncologue médical, Professeur en cancérologie à Rennes. Mes domaines de recherche ont trait aux tumeurs hépatiques et biliaires et à ce titre, j'ai été membre du comité de rédaction des recommandations françaises et européennes concernant les cancers des voies biliaires. Concernant le besoin médical dans le cholangiocarcinome, vous avez eu à évaluer plusieurs médicaments dans cette indication, donc vous connaissez bien ce besoin. Le cholangiocarcinome est un cancer rare de mauvais pronostic, avec fréquemment des patients diagnostiqués ou évoluant vers un stade avancé, et à ce stade avancé, des médianes de survie de moins de 1 an.

Dans cette pathologie, la médecine de précision avec la présence d'altérations moléculaires est l'un des espoirs d'amélioration. Dans ces altérations, les translocations du gène FGFR2 représentent une minorité de patients, à peu près 10 % de cette pathologie rare.

Concernant la stratégie thérapeutique actuelle selon les recommandations, ici je vous présente les recommandations françaises. Une des choses à noter est que nous avons peu d'options thérapeutiques. Nous avons une première ligne de traitement par chimiothérapie + immunothérapie, puis une deuxième ligne, et nous n'avons pas d'autre traitement validé. Parmi ces options thérapeutiques, la médecine de précision est une option privilégiée avec un profil moléculaire qui doit se faire dès le stade avancé, pendant la première ligne de traitement, pour pouvoir proposer en deuxième ligne des thérapies ciblées aux patients en fonction des altérations présentées dans les tumeurs de chaque patient.

Dans les recommandations françaises et européennes, les inhibiteurs de FGFR comme le futibatinib et le pemigatinib occupent la même place au même niveau du fait de niveaux de preuve similaires des différents inhibiteurs de FGFR. De manière notable, dans les recommandations européennes de l'ESMO, il y a une échelle qui évalue l'importance du bénéfice clinique, l'échelle MCBS. Dans cette échelle, les inhibiteurs de FGFR sont placés deux crans au-dessus de la chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFOX, ce qui fait que les recommandations françaises et européennes privilégient les thérapies ciblées, dont les inhibiteurs de FGFR, au FOLFOX.

Dans les inhibiteurs de FGFR, deux molécules ont une AMM européenne, le futibatinib et le pemigatinib. Ce sont deux médicaments qui ont des mécanismes d'action proches mais qui ne

sont pas identiques. Certes, nous avons des inhibiteurs de FGFR qui inhibent différentes isoformes, mais le futibatinib est irréversible tandis que le pemigatinib est réversible.

Par ailleurs, in vitro et chez l'homme, on a mis en évidence un maintien de l'activité du futibatinib en présence de certaines mutations de FGFR2, notamment des mutations de résistance à d'autres inhibiteurs de FGFR2 comme le pemigatinib et il y a donc des cas rapportés d'efficacité du futibatinib chez des patients qui présentent des progressions sur pemigatinib, ce qui montre bien une différence entre les deux molécules. Il y a donc un intérêt net sur le plan médical à disposer de plusieurs molécules, et c'est assez bien illustré par l'obtention d'autorisations d'accès compassionnel par l'ANSM pour des patients atteints de cholangiocarcinome déjà prétraités par des inhibiteurs de FGFR2, y compris depuis le remboursement du pemigatinib. Il y a donc un besoin ressenti dans cette situation malgré la disponibilité du pemigatinib.

En ce qui concerne les données d'efficacité du futibatinib, ce n'est bien sûr pas une comparaison, c'est juste une illustration entre les deux inhibiteurs, futibatinib et pemigatinib, et comme vous l'avez très bien noté dans le rapport, le profil d'efficacité des deux molécules est tout à fait similaire sur tous les critères d'efficacité que l'on regarde. Que ce soit le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie, la survie sans progression ou la survie globale, les résultats du futibatinib sont tout à fait semblables. Tous les chiffres sont aussi bons, voire un peu meilleurs, avec le futibatinib contre le pemigatinib, il n'y a donc pas de perte de chance à utiliser le futibatinib comparé au pemigatinib. C'est probablement même l'inverse.

En termes de profil de tolérance, les profils de tolérance des inhibiteurs de FGFR sont tout à fait similaires. Ce sont des profils de tolérance liés à la classe de médicaments, à l'inhibition des récepteurs FGFR. La toxicité particulière que l'on rencontre avec cette classe de médicaments est la toxicité unguéale avec une toxicité qui est cliniquement pertinente parce que cela peut être douloureux pour les patients, mais c'est une toxicité que l'on a appris à gérer avec des mesures symptomatiques, des traitements locaux et des adaptations de dose. Il n'y a bien sûr pas de risque vital d'une toxicité unguéale. Malgré cette toxicité, il y a peu de patients qui arrêtent le traitement du fait de la toxicité. Seulement 5 % avec le futibatinib ressentent le besoin d'arrêter. Malgré cette gêne, les patients tolèrent le traitement et souhaitent continuer.

En termes de toxicité oculaire, les choses que l'on constate le plus souvent sont de la sécheresse oculaire, qui est quelque chose de peu gênant pour les patients, et il y a effectivement les décollements de rétines qui ont été cités, mais qui sont des événements rares et qui sont associés à un besoin de surveillance.

L'effet indésirable le plus fréquent, en termes de nombre de grades 3-4 et de raison d'adaptation de la posologie, c'est l'hyperphosphatémie. Il y a des grades de l'hyperphosphatémie qui ont été définis arbitrairement et on ne connaît pas la toxicité clinique de cette hausse du phosphore donc on a fréquemment, avec les inhibiteurs de FGFR, des hyperphosphatémies de grade 3, mais que les patients ne ressentent absolument pas. Dans les études on a été obligé de baisser les doses sur ces grades 3, mais cela n'a pas de relevance clinique.

Encore une fois, il y a des profils de tolérance tout à fait semblables entre les deux inhibiteurs de FGFR. Par ailleurs, dans ce contexte, la tolérance de la chimiothérapie n'est bien sûr pas excellente en termes de fatigue et de neuropathie périphérique.

Dans cette diapositive assez chargée mais importante pour bien comprendre le plan de développement des différentes molécules, je vous ai présenté le développement du FOLFOX avec l'étude qui a validé le FOLFOX, qui a publié ses résultats en 2021, soit après la conduite des études de phase 2 des inhibiteurs de FGFR et après le lancement des phases 3.

Dans le développement des inhibiteurs de FGFR, trois molécules ont eu des phases 3 lancées. Suite aux résultats très positifs des phases 2 monobras en énième ligne, il avait été tenté des phases 3 en première ligne versus chimiothérapie. Toutes ces études ont eu des difficultés de recrutement importantes. C'est difficile de recruter en première ligne des patients parce que la prise en charge est décentralisée, avec beaucoup de patients pris en charge dans des centres périphériques. Ces patients, il faut leur faire un test moléculaire complexe pour voir l'altération du gène FGFR qui est présente chez 10 % de la population, donc on va devoir screener beaucoup de patients pour en inclure peu et il est très compliqué de mener à bien ces études randomisées.

D'ailleurs, pour deux des inhibiteurs de FGFR, la lenteur de recrutement a déjà conduit à l'arrêt de ces phases 3. Pour la troisième, l'étude a pour l'instant été décalée avec des résultats qui seraient attendus en 2028, mais en vrai, cette étude va devoir fermer. Premièrement, à l'heure actuelle, elle a inclus très peu de patients. Deuxièmement, le standard de première ligne a changé pour l'association de chimiothérapie et d'immunothérapie, donc cette étude ne pourra pas aller au bout et on n'aura pas les données finales.

Pour le futibatinib, la phase 2 a été terminée en 2020 et la phase 3 a été lancée en même temps. Par contre, au vu des très faibles recrutements possibles, il y a eu un arrêt de la phase 3. Après discussions avec la FDA et l'EMA, une phase 2 confirmatoire a été décidée avec l'étude de deux doses selon un concept de la FDA qui cherche à optimiser le rapport de doses pour le rapport tolérance/efficacité. Cette étude ajoutera des données intéressantes, en termes de confirmation de l'efficacité et d'optimisation de la dose du médicament.

J'ai ajouté sur cette diapositive l'étude académique qui est l'étude SAFIR ABC10, que je coordonne pour la France avec David Malka. C'est une étude que nous allons conduire au Royaume-Uni et en Belgique. Elle a été autorisée il y a quinze jours par les autorités de santé. C'est une étude en première ligne, mais en maintenance après chimiothérapie.

Nous l'avons placée en maintenance pour ses difficultés d'inclusion que je vous expliquais. Il faut que nous attendions le testing moléculaire et pour cela, il est plus facile de l'obtenir après 3 mois. Dans cette étude, on va randomiser entre la poursuite de la chimiothérapie standard et la thérapie ciblée selon les altérations moléculaires. Pour les patients dont la tumeur est mutée IDH1, nous allons proposer un inhibiteur d'IDH1, un inhibiteur de HER2, un inhibiteur de PARP, etc.

Pour les patients dont la tumeur a une altération FGFR2, on a choisi le futibatinib pour ce profil d'efficacité sur les mutations qui paraissait plus intéressant que le pemigatinib. Nous sommes en train de lancer cette étude, elle va ouvrir dans les prochaines semaines. Cela donnera des

données randomisées sur l'apport des thérapies ciblées contre la chimiothérapie en situation de maintenance et nous espérons avoir les résultats en 2027-2028.

En conclusion, comme vous l'avez signalé dans le rapport, les données actuelles d'efficacité et de tolérance du futibatinib et du pemigatinib sont tout à fait comparables, issues d'une étude de phase 2 tout à fait comparable, donc médicalement, il n'y a pas de raison d'avoir des conditions d'accès différentes entre les deux molécules.

Le plan de développement du futibatinib est adapté aux circonstances difficiles de la recherche clinique dans ces pathologies rares. On a une pathologie rare avec une altération qui est présente chez 10 %. Il est compliqué de réaliser des études randomisées. Les études se sont lancées avant que le FOLFOX ne soit établi comme un standard de deuxième ligne. Avant, on n'avait pas de standard de deuxième ligne. Les changements des stratégies thérapeutiques font que les études de première ligne ont été dures à recruter et s'arrêtent les uns après les autres.

Dans ce contexte, le plan de développement de futibatinib est probablement plus avancé que les autres avec une deuxième étude confirmatoire déjà lancée et l'inclusion dans le projet académique SAFIR ABC10 qui donnera peut-être les seules données randomisées qu'on aura avec cette classe de molécule.

L'accès au futibatinib m'apparaît tout à fait nécessaire pour les patients malgré les alternatives actuellement disponibles. Déjà, il n'y a pas beaucoup d'alternatives. J'ai déjà discuté de la chimiothérapie, on a des résultats qui nous semblent inférieurs, mais on a de toute façon ensuite une progression et on a besoin de thérapies ciblées pour améliorer les résultats.

On a actuellement une seule thérapie ciblée disponible qui n'a pas tout à fait le même mécanisme d'action, donc avoir accès en plus au futibatinib est certainement un gain pour les patients. C'est bien illustré par les demandes d'accès compassionnel qui existent, avec une vingtaine pour le futibatinib, alors que le pemigatinib était disponible.

Je vous remercie de votre attention et je reste bien sûr disponible pour vos questions. Je passe la parole à Julie Baron.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très brièvement, alors.

Mme BARON. - Merci, Professeur Edeline. Pour terminer, je voulais réitérer que TAIHO sollicite pour LYTGOBI la même indication remboursable avec le même niveau de SMR, d'ASMR et la même population cible que PEMAZYRE évalué récemment, cela sur la base de ce que vous nous avez présenté à l'instant. Cette demande nous semble équitable au vu de tous les points évoqués par le Professeur Edeline en particulier.

Ici, je résume cette sollicitation en tout point identique à celle du PEMAZYRE. Je vous remercie pour votre attention, nous restons évidemment à votre disposition pour les questions ou précisions que vous souhaitez que nous apportions.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. Si ce médicament était disponible, qu'est-ce qui pourrait vous faire privilégier celui-ci ou le pemigatinib en pratique clinique courante ?

M. le Pr EDELINE.- C'est une question très importante. Je l'ai abordé très brièvement, mais le spectre d'efficacité en termes de mutation est meilleur avec le futibatinib, comparé au pemigatinib. On a notamment déjà la notion in vitro, mais aussi via des cas cliniques publiés chez des patients, que chez certains patients résistants, ces résistances se font par certaines mutations pour lesquelles le futibatinib est encore efficace.

On l'a vu dans d'autres contextes en cancérologie, par exemple les cancers du poumon mutés EGFR, mutés ALK, où on avait des premières générations d'inhibiteurs qui étaient ensuite associées à des médicaments et à des mécanismes de résistance. Il y a eu des deuxièmes générations d'inhibiteurs qui ont été développées et qui ont, petit à petit, surpassé les premières générations pour devenir les traitements de référence.

Le futibatinib a un profil d'efficacité en termes d'inhibition un peu meilleur que le pemigatinib. C'est pour cela que nous avons préféré l'inclure dans l'étude SAFIR plutôt que le pemigatinib. C'est vrai que si nous avons les deux à notre disposition, très clairement, le futibatinib peut avoir un intérêt particulier. La comparaison des deux études est toujours un peu délicate. Il y a un peu de signal, un peu plus de taux de réponse, une PFS un peu meilleure, mais il est délicat de comparer deux études dos à dos. Encore une fois, si on regarde les résultats, tout est un peu mieux avec le futibatinib, donc c'est plutôt celui-là qu'on a envie de privilégier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Ariane Mallat ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci pour la présentation. Ma question prolonge un peu celle de Hugues. Nous avons effectivement bien noté que c'est un inhibiteur irréversible qui a montré une efficacité supérieure in vitro. Je voulais en savoir un peu plus. Avez-vous des données sur les résultats qui ont été obtenus chez les patients qui sont en accès compassionnel et sur les profils de ces patients ?

Mme BARON.- Je peux répondre en partie à cette question. Nous n'avons pas de données systématiques sur les patients ayant reçu un accès compassionnel. Certains médecins sont en train de regarder cela de façon plus systématique. Nous savons qu'il y a eu par exemple des patients qui étaient traités préalablement par le pemigatinib, qui ont répondu au futibatinib et qui sont sous traitement.

Nous avons des patients sous traitement compassionnel qui le sont depuis plus de 1 ou 2 ans. Nous avons des réponses satisfaisantes dans ce contexte. Nous n'avons pas mesuré de façon systématique.

M. le Pr EDELINE.- Pour compléter, nous avons dans la littérature des publications de cas cliniques sur les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de FGFR réversibles, où il y a plusieurs types de mutations possibles. La plupart du temps, ce sont des mutations sur le récepteur FGFR2 lui-même. Dans ces publications qui étudient systématiquement les mécanismes de résistance, plusieurs patients ont ensuite été traités par futibatinib avec des réponses cliniques rapportées. C'est de l'ordre de cas cliniques rapportés, c'est une poignée

de cas, mais il y a quand même des données cliniques qui suggèrent que certains patients tireront un bénéfice du futibatinib supérieur au pemigatinib.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci. Je pense que c'est un point très important, puisque c'est un des éléments que vous soulignez à plusieurs reprises dans votre argumentaire. Il me semble donc très important d'étayer cet aspect.

Ma deuxième question porte sur l'étude faite à la demande de la FDA, l'étude confirmatoire qui prévoit d'évaluer deux doses, 16 milligrammes versus 20 milligrammes, pour évaluer l'amélioration éventuelle du rapport efficacité/tolérance. Ceci suggère qu'il y a une incertitude sur la dose optimale. J'aurais voulu avoir votre commentaire sur ce point.

M. le Pr EDELIN.- Oui. Déjà, c'est un concept créé par la FDA qui n'est pas spécifique du futibatinib. C'est un concept qu'ils ont développé pour différentes molécules dans les contextes où ils considèrent qu'il n'est pas possible de faire une phase confirmatoire randomisée. Ils proposent plutôt d'évaluer un rapport tolérance/efficacité d'ailleurs sans être capables non plus d'avoir quelque chose de clairement comparatif. On ne va pas pouvoir dire que le taux de réponse sera non inférieur à la dose diminuée.

À l'issue de cela, il y aura un jugement. Est-ce qu'effectivement on ne perd pas en efficacité en partant d'une dose inférieure ? À l'inverse, est-ce qu'on est un peu mieux en termes de tolérance ? Il n'y aura pas non plus de comparaison stricte de ce rapport efficacité/tolérance, mais cela donnera quand même des informations intéressantes. C'est-à-dire que si cette étude montre, à la dose inférieure, un taux de réponse, une PFS tout fait similaires, avec bien sûr une épargne d'effets indésirables, ce sera un vrai gain intéressant pour les patients et je pense que dans ce cas, la FDA recommandera un changement de libellé de la dose pour cette dose inférieure.

À l'inverse, si on constate une baisse d'efficacité, on continuera sur la pratique actuelle qui est d'essayer la dose maximale tolérée, comme on fait toujours en cancérologie, et chez les patients qui ne la tolèrent pas, on l'adapte secondairement.

Mme BARON.- Si je peux me permettre d'ajouter une précision à cela, nous avons parlé de la validation de cette étude par la FDA, évidemment, et elle l'a aussi été par l'EMA. Dans l'équipe de l'EMA, le co-rapporteur était la France. Je pense que c'est un point important. Il s'agit de la même population que celle que nous demandons pour le remboursement, donc en phase 2 et au-delà pour cette étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est bon, Ariane ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dominique Tregoures ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur un des effets secondaires dont vous avez parlé tout à l'heure, la sécheresse de l'œil. Vous avez spécifié que c'était un symptôme non gênant pour les patients. Je voulais savoir quel pourcentage de patients avaient ce problème, sachant que par expérience, je sais que ce symptôme a des

répercussions sur la qualité de vie des patients et peut entraîner des lésions. Je ne pense pas que ce soit un effet secondaire à négliger.

M. le Pr EDELINE.- Je me suis peut-être exprimé un peu vite. Ce que je voulais dire par là, c'est qu'il y a peu de patients qui vont demander une diminution de dose en adaptation par rapport à cela. C'est quelque chose qui est décrit, qui va nous donner une fréquence assez importante.

De mémoire, la fréquence exacte va être de l'ordre d'une trentaine de pour cent, mais cela demanderait une vérification. C'était surtout sur l'intensité. C'est-à-dire qu'autant, sur les toxicités unguéales les gens ressentent une difficulté et on a besoin de faire des traitements symptomatiques, autant, sur la sécheresse oculaire, la plupart du temps les gens nous le signalent juste, cela fait des pourcentages d'effets indésirables, mais ce n'est pas quelque chose pour lequel les gens vont nous dire « cela ne me va pas, cela me gêne, il faut baisser la dose ».

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- D'accord, mais ce n'est pas un effet secondaire négligeable, pour moi.

M. le Pr EDELINE.- Je ne dirais pas cela, mais c'est un effet qui ne va pas nous empêcher de maintenir le traitement et en comparaison aux symptômes de la maladie, les gens vont tout à fait accepter la poursuite du traitement.

Mme BARON.- Pour préciser, la proportion de sécheresse oculaire dans l'étude clinique est de 17 %.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Chevret

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur le plan de développement. Vous avez dit que vous alliez réaliser un essai de phase 2 qui compare deux doses. Est-ce un essai randomisé ? Les malades vont-ils être randomisés entre les deux doses ?

M. le Pr EDELINE.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne comprends pas bien pourquoi les malades ont accepté d'être randomisés entre deux doses et vous dites que c'est faisable, et pourquoi il n'est pas faisable de faire un essai du futibatinib versus le pemigatinib, par exemple. En quoi le design devient-il faisable alors qu'il ne l'était pas versus pemigatinib ? Je ne suis pas sûre d'avoir compris la différence de réalisation de ces essais.

M. le Pr EDELINE.- Quand je disais qu'il n'était pas faisable de randomiser, c'était versus chimiothérapie. Aujourd'hui, avec la disponibilité d'inhibiteurs de FGFR dans la plupart des pays développés, un patient qui aurait une altération de FGFR2 n'accepterait pas d'être randomisé FOLFOX versus futibatinib.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi randomisez-vous à deux doses ? La seule chose qui est intéressante, c'est le pemigatinib, puisqu'à chaque fois vous dites qu'il n'y a pas de comparaison stricte statistique. Il aurait pu être intéressant d'avoir la comparaison de ces deux molécules.

M. le Pr EDELINE.- Il y a une question de faisabilité. En termes de résultats, on attendrait de cela une non-infériorité et là, on parlerait de centaines de patients. Si on veut parler de la petite amélioration que j'espère avec le futibatinib, si on cherche une étude de supériorité du futibatinib comparé au pemigatinib, on arriverait à des centaines de patients, ce qui est strictement inimaginable dans ces maladies rares avec altérations rares.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais de la même façon que vous allez comparer des doses en précisant clairement que votre objectif est d'observer sans avoir de comparaison stricte, vous auriez pu avoir des informations intéressantes même si elles ne sont pas démonstratives de façon stricte versus pemigatinib.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, le temps d'échange est terminé. C'est par souci d'équité entre les laboratoires. Je suis obligé d'interrompre la discussion. Ce n'est pas agréable, mais c'est ainsi. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Nous allons continuer une petite discussion entre nous.

(Mme Julie Baron et le M. Pr Julien Edeline quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé pour ceux qui avaient des questions, nous pouvons en parler rapidement maintenant. Sylvie, veux-tu refaire un commentaire ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On comprend bien qu'un essai de non-infériorité démonstratif soit difficilement faisable, mais on ne comprend pas bien ou alors on comprend peut-être trop bien pourquoi ils ne cherchent pas d'avoir des informations versus la molécule qu'ils présentent comme proche voire moins bien que la leur.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'interviens. Nous avons vu il n'y a pas longtemps une phase 3 randomisée pour une autre mutation dans cette même pathologie. Ce n'est pas la même mutation, mais sa prévalence est à peu près la même que celle de FGFR2. La faisabilité d'une phase 3 sur des critères cliniques existe.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'autant plus que je ne suis pas sûre, mais je voulais voir avec toi ce que tu penses de ce qu'il a dit sur l'arrêt de l'essai de phase 3. Il me semble que dans le plan de développement de PEMAZYRE, il y avait un essai de phase 3 randomisé.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui. Il nous dit qu'il ne va sûrement pas donner ses résultats, mais je ne vois pas sur quoi il se fonde. Je ne sais pas si Ariane a des renseignements sur ce plan de développement.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je n'ai pas d'autres informations. C'est une affirmation, et c'est une affirmation qui se base sur ce qu'il s'est passé récemment, mais c'est une spéculation.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'état de l'étude est marqué « recruiting ».

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je veux juste ajouter un point. L'élément nouveau qu'il y a dans cette présentation et qu'il n'y avait pas dans le dossier, c'est l'étude académique d'Unicancer qui va évaluer la molécule en situation de première ligne versus le traitement de référence. Nous ne l'avons pas dans le dossier et je m'interroge quant à savoir pourquoi,

parce que c'est une étude qui est dans les tuyaux - j'ai regardé sur clinicaltrials.gov - depuis longtemps, qui a probablement été retardée du fait du changement du traitement de référence. C'est susceptible d'apporter des données supplémentaires comparatives. C'est un élément franchement nouveau pour moi.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est embêtant. Le problème, c'est justement que ce n'était pas dans le dossier.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui. C'est pour cela que je l'ai souligné.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et que ce n'est pas l'industriel qui la porte, mais que c'est académique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'étude SAFIR ABC10 qui a été évoquée est en première ligne, mais elle sera tous cancers confondus, si je ne dis pas de bêtise. Ce ne sera pas spécifique au cholangiocarcinome.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je ne crois pas, sauf si j'ai mal lu. Je vais vérifier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est ce qu'il a dit. C'est en première ligne, chimiothérapie, et ensuite, suivant les mutations, il y a un traitement personnalisé sur chaque mutation.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui, mais pas tous cancers.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est le cholangiocarcinome.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui, pour moi c'est le cholangiocarcinome.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais il n'y aura pas que le futibatinib.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Non. Ce qu'il a spécifié, c'est que futibatinib était la seule molécule qui avait été retenue pour les mutations de FGFR2. Il y a les autres mutations.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pardon, en effet, SAFIR ABC10 ne serait que sur le cancer des voies biliaires. Excusez-moi.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je rebondis, mais je suis d'accord avec Ariane en ce sens que ce qui nous avait gênés, c'est qu'il n'y avait pas d'étude confirmatoire clinique, ce qui avait fait que nous avons opté pour un SMR insuffisant. Là, on est dans une situation où nous aurons une étude, pas en même ligne, mais qui pourra attester d'un bénéfice clinique de la molécule dans cette pathologie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je relève deux points. Le premier est que le clinicien a semblé vendre la molécule comme une deuxième génération. Si c'était le cas, ils n'envisageraient pas de dire « il faut des centaines de patients pour faire une étude de non-infériorité ». Là, il y a une contradiction. Je ne vois pas d'argument actuel pour dire que c'est une deuxième génération.

J'ai une deuxième question que je rebascule vers nos spécialistes. Ne peut-on pas envisager de faire FOLFOX + traitement ciblé ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pourquoi pas ? Tu devrais monter un essai clinique.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- J'allais répondre que oui, on peut l'envisager mais ce n'est dans aucun des plans de développement que nous ayons vus à ce jour.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est prospectif, donc un peu hors sujet pour aujourd'hui, mais c'est une bonne idée potentielle.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour résumer, la fois dernière nous avons hésité entre un SMR insuffisant du fait de l'absence de plan de développement et l'alignement, et mon sentiment c'est qu'il y a finalement peut-être un plan de développement qui apportera des informations cliniques, donc je ne serais pas hostile, personnellement, à ce qu'on l'aligne.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je fais un commentaire pour prolonger ce que vient de dire Hugues. Aujourd'hui, je partage ce sentiment qu'il y a un plan de développement, mais ce qui est très dommage, c'est que ce n'est pas porté par le laboratoire. Je suis un peu plus réservée.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu un problème de forme, mais réglementairement ce n'est pas négligeable non plus.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Le cholangiocarcinome, c'est rare, c'est grave et de très mauvais pronostic. Le fait qu'il y ait des thérapies ciblées qui arrivent, je trouve cela encourageant. On est d'accord, la démonstration de l'effet est une preuve faible. Je ne suis pas opposée à mettre un SMR faible et on attend un peu la suite pour savoir ce qu'il en est, mais malgré tout je pense que cela semble être une molécule qui montre de l'effet, avec une toxicité contrôlable, dans une maladie rare et grave, donc je serais plutôt favorable à donner un SMR, au moins faible.

J'ai une question pour les méthodologistes. Pourquoi ne pense-t-on pas à faire les fameuses comparaisons indirectes, avec FOLFOX deuxième ligne et les thérapies ciblées ? C'est si compliqué ? C'est si cher ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Nous avons les comparaisons indirectes dans le plan de développement, mais il y avait deux problèmes. Soit les patients n'étaient pas testés pour la mutation, donc sans garantie que les patients soient comparables, soit c'était comparé à l'autre inhibiteur qui lui-même n'a pas fait la démonstration de son efficacité sur la mortalité.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- C'était plus pour le FOLFOX, pour le placer en deuxième ligne.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Le problème, c'est que les essais FOLFOX ne testaient pas la mutation FGFR.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- À l'époque on ne testait pas. D'accord.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non. C'est toujours le même problème lorsqu'on cible une population qui est différente des autres essais.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et pour la comparaison, encore une fois, nous n'avons pas de données cliniques avec ces molécules. On a les taux de réponse.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je fais juste une petite parenthèse. En pharmacologie, on apprend deux choses très tôt. C'est que la dose fait le poison et là, on voit bien qu'il y a une incertitude sur la dose, et deuxièmement, qu'un mécanisme d'action n'est pas synonyme d'une efficacité. Or, nous avons essentiellement des données non pas cliniques, mais sur le fait qu'il y a un inhibiteur d'une mutation présente dans cette pathologie. On est vraiment sur le niveau de preuve le plus faible possible.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Clara.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voulais aller un peu dans le même sens que Hugues Blondon. Nous avons deux médicaments qui ont été développés au même moment, c'est le premier point.

Deuxièmement, on a mis un SMR insuffisant parce qu'il n'y avait pas de plan de développement. Il y a peut-être un petit doute qui est soulevé, mais quand même, j'ai regardé les premières inclusions pour la phase 3 de PEMAZYRE. Cela a commencé en 2018, nous sommes en 2024 et ils l'attendent en 2028, donc je crois quand même qu'il y a certaines difficultés de recrutement. À mon avis, nous avons deux possibilités.

Soit nous considérons que nous maintenons ce que nous avons dit la dernière fois, soit nous considérons qu'il y a un plan de développement qui n'est pas ce qu'on attend mais qui ne sera peut-être pas fondamentalement différent de celui qui nous sera présenté en 2028, et à ce moment-là nous l'annonçons et nous revoyons les deux en 2028. C'est la question qui nous est posée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. J'ai exactement le même point de vue, le problème est un peu réglementaire parce que ce plan de développement, nous ne l'avions pas au début.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il existe, c'est ce qui est important, donc il n'y a pas de discussion et j'ai envie de dire qu'au deuxième degré je l'accepterais sans problème, mais la difficulté est de faire une jurisprudence pour une situation comme celle-là qui est complexe et qui risque de se reproduire, mais je suis totalement sensible à ce que tu dis. Je suis bien d'accord. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il semble bien que ce soit SAFIR qui risque de nous faire changer d'avis. Je voulais avoir quelques précisions. Est-ce que PEMAZYRE est l'un des

bras de l'étude ? On a vu qu'il y avait un certain nombre de médicaments qui allaient être testés. J'ai bien compris, Ariane et Hugues, que le médicament proposé dépendrait de la mutation, puisqu'il y a plusieurs mutations et pas uniquement celle de ce médicament-là.

Est-ce que cela va apporter des réponses ? En fait, ce sera des patients qui vont être totalement différents puisqu'ils auront une mutation différente et ils ne seront pas comparés les uns avec les autres. Qu'est-ce que cette étude va nous apporter en plus ? Sera-t-elle comparée avec le FOLFOX ? Est-ce qu'elle est en deuxième ligne ? Surtout, est-ce que PEMAZYRE est dans la boucle, et si ce n'est pas le cas, pourquoi ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je peux répondre sur une partie de tes questions. C'est en première ligne, en traitement de maintenance. C'est-à-dire qu'il y a quatre cycles du traitement de référence le temps de déterminer le profil moléculaire. Ensuite, il y a une randomisation versus le traitement de référence. Par contre, il n'y a pas de comparaison entre les différents inhibiteurs pour les différentes populations qui ont des profils différents.

Le chef de projet pourra peut-être confirmer qu'il n'y aura pas le pemigatinib, mais c'est bien ce qu'a dit Julien Edeline tout à l'heure, à savoir qu'ils avaient choisi le futibatinib pour ses propriétés présumées de meilleure efficacité en tant qu'inhibiteur irréversible de FGFR2.

Un chef de projet, pour la HAS.- En effet, le pemigatinib n'est pas dans cette fameuse étude de phase 3 SAFIR qui fera intervenir un certain nombre de thérapies ciblées orales, et également des patients en première ligne qui reçoivent quatre cycles de protocole de chimiothérapie CIS-GEM. Après, on voit ce que cela donne avec une thérapie ciblée. Ce n'est pas encore en cours de recrutement et ce n'était pas dans le dossier initial du laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Nous avons beaucoup d'éléments qui partent un peu dans tous les sens, c'est vrai. Initialement, avant d'avoir toutes ces données, nous ne les avons pas et au niveau du Bureau nous étions plutôt d'avis de ne pas modifier l'avis initial. La discussion que nous venons d'avoir est quand même intéressante. Je vous rappelle que PEMAZYRE avait un SMR faible et une ASMR V. Le vote sera donc de maintenir ou non l'avis, et nous revoterons pour un éventuel alignement, ou alors nous pouvons voter d'emblée entre le maintien de l'avis et l'alignement sur PEMAZYRE. Ce sera plus simple. Nous votons entre le maintien de l'avis initial, qui était un SMR insuffisant, et l'alignement sur PEMAZYRE.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Versus quoi est l'ASMR V ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est dans le traitement des patients atteints d'un cholangiocarcinome avec une restriction chez les patients inéligibles à une chimiothérapie de FOLFOX.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous avons 13 voix pour l'alignement, 8 voix pour le maintien et 1 abstention.