



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2024

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.

Examen - Pré-AMM - Première demande - ZANIDATAMAB (Cancer voies biliaires) - (CT_AP-404)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va voir maintenant zanidatamab, dont le nom a changé, mais j'ai oublié le nom commercial, mais notre cheffe de projet va nous le redire en nous présentant le dossier, et nous avons comme rapporteurs Ariane, Hugues et Sylvie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous évaluez une demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité ZIIHERA à base de zanidatamab, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il s'agit d'un anti-HER2 administré en perfusion IV toutes les deux semaines. L'ANSM a rendu un rapport bénéfice-risque positif dans l'indication suivante : traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2 positif, IHC3+ non résécable, localement avancé ou métastatique, après au moins une précédente ligne de traitement systémique pour la maladie avancée contenant de la gemcitabine. Il est à noter que cette spécialité avait fait l'objet préalablement d'un accès compassionnel dans une indication plus restreinte et avait concerné, en date de juillet 2024, 18 patients.

Je laisserai nos experts cliniciens revenir sur la prise en charge thérapeutique, simplement pour noter que, selon les recommandations françaises du Thésaurus national de cancérologie digestive, en date de 2023, le traitement de référence de première ligne du cancer des voies biliaires repose sur la combinaison immunothérapie et de l'association de chimiothérapie gemcitabine/cisplatine et que le traitement de deuxième ligne et plus dépend notamment de la présence ou non d'une altération moléculaire ciblable.

Les données cliniques à l'appui de ce dossier sont issues d'une étude non comparative à deux cohortes, l'étude HERIZON-BTC-01, qui a recruté des patients entre 2020 et 2022. Tous les patients étaient atteints d'un cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique avec une amplification du gène HER2 qui avait progressé après au moins une ligne de traitement. Il est à noter que 26 % des patients avaient reçu antérieurement un traitement par immunothérapie qui est le standard de traitement actuel.

Nous allons nous concentrer sur la cohorte 1 qui a inclus 80 patients, qui présentaient une amplification de HER2 par hybridation in situ et une surexpression de HER2 par immunohistochimie de niveau 2+ ou 3+. Le périmètre de la présente demande concerne l'évaluation avec un score IHC 3+ et concerne donc 62 patients de cette cohorte. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objectif confirmé, que l'on retrouve à 41,3 % dans cette cohorte 1 et environ 40 % de réponse partielle. Il est à noter à titre informatif et exploratoire qu'une médiane de survie sans progression de 7,16 mois a été retrouvée spécifiquement chez ces 62 patients et une médiane de survie globale de l'ordre de 18 mois.

En termes de tolérance, je laisserai nos experts revenir sur le sujet, mais l'incidence des événements indésirables de grade 3 et plus a été de 63,2 %. Des EI graves ont concerné environ la moitié des patients et parmi les EI d'intérêt particulier, on peut notamment retrouver les événements cardiaques.

Concernant le plan de développement, il y a une étude en cours comparative en première ligne de traitement dont l'objectif est de comparer le zanidatamab en association à une chimiothérapie versus une immunochimiothérapie. Il est à noter également une étude académique, SAFIR-ABC102, dont l'objectif est d'analyser sept thérapies ciblées dans le cancer des voies biliaires. Cette étude concernera a priori 800 patients, dont 350 patients en France.

Je laisse la parole maintenant à nos experts cliniciens. Nous n'avons pas de contribution patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci, Ariane. Je ne sais pas, vous avez peut-être fait un topo à deux.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- On est globalement assez d'accord. Je vais faire une présentation brève, parce que la cheffe de projet a dit l'essentiel, étant donné que l'on dispose de relativement peu de données. L'étude repose sur un essai de phase II mono-bras comportant 80 patients. C'est exclusivement la cohorte 1 de patients qui surexpriment le gène HER2 côté 2 ou 3+ en immunohistochimie, ce qui est un critère classique pour la surexpression d'HER2.

Quelles sont les caractéristiques de la population à retenir ? La majorité des patients sont d'origine asiatique, environ 65 %. L'état général n'est pas complètement conservé, comme c'est le cas souvent des patients qui ont un cancer des voies biliaires avancées, résistants à une première ligne de traitement. Il s'agit majoritairement de tumeurs de la vésicule biliaire ou de tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques, qui sont généralement le siège de cette mutation dans environ 15 % des cas globalement. Enfin, environ 25 % des patients avaient été traités préalablement par ce qui est dorénavant le traitement standard, c'est-à-dire une immunothérapie associée à la chimiothérapie.

La cheffe de projet vous a déjà indiqué les principaux résultats. Le critère de jugement principal est non clinique, le taux de réponse objective est estimé à 41,3 %, avec deux réponses complètes et trois réponses partielles. Il y a une analyse en sous-groupe pré-spécifiée qui est bien sûr exploratoire. On y reviendra dans la discussion, le laboratoire a suggéré que l'effet de la molécule est principalement observé dans le sous-groupe des patients surexprimant à 3+ le gène HER2. Cela pose question, puisqu'habituellement, on ne dissocie pas un groupe IHC3+ ou IHC2+.

Les critères de jugement secondaire sont non hiérarchisés et je n'y reviens pas, puisque la cheffe de projet vous a donné les données : une survie médiane qui est de 15 mois et demi, d'une survie sans progression de 5,5 mois, avec un suivi médian de cette cohorte qui était de l'ordre de 22 mois.

Les effets secondaires étaient fréquents, on peut difficilement les analyser. La durée médiane d'exposition au traitement est courte, 5,1 mois, peu de patients. La tolérance a l'air acceptable avec des effets secondaires qui sont principalement, dans les limites de cette cohorte, de la diarrhée et des réactions liées à la perfusion. À noter toutefois des diminutions de la FEVG observées dans cinq cas qui sont toujours restées asymptomatiques et qui ont été régressives, et un cas de pneumonie non infectieuse qui a conduit à l'arrêt du traitement. Deux décès ont

été observés qui ne sont pas rattachés au traitement, mais on ne dispose d'aucune donnée dans le dossier.

En résumé, on a une étude qui est mono-bras sur un petit nombre de patients avec une durée de suivi qui reste limitée et l'absence de comparaison, comme on l'a déjà vu pour d'autres thérapies ciblées dans le cancer des voies biliaires, avec le traitement dit de référence jusqu'à 2023, qui était la combinaison FOLFOX. Ceci dit, c'est un dossier qui est assez superposable aux autres dossiers que la Commission a vus récemment avec d'autres thérapies ciblées, les produits qui ciblent la mutation activable IDH1 et ceux qui ciblent le récepteur FGFR2.

Si on regarde les critères de l'accès précoce, pour ce qui concerne le premier critère, on en a parlé plusieurs fois, donc je ne vais pas m'étendre. La gravité du cancer des voies biliaires avancé s'éclaire avec une survie qui est de 9 à 15 mois chez les patients qui sont en première ligne de traitement, mais qui est réduite à 6 à 9 mois en deuxième ligne de traitement. Le caractère invalidant est évident, sur ce premier critère, la réponse est pour moi oui.

Sur le deuxième critère, la stratégie thérapeutique que la cheffe de projet vous a indiquée a évolué depuis 2023. La première ligne est une combinaison d'immunothérapies et de CISGEM. Le portrait moléculaire est recommandé dès avant la première ligne. En deuxième ligne, les indications se sont modifiées pour l'ensemble des sociétés savantes. Je vous ai présenté ici le TNCD, mais c'est vrai également pour l'ESMO et pour les recommandations américaines. Aujourd'hui, alors qu'il n'y a pas eu de démonstration de la supériorité des thérapies ciblées sur ce qui était le traitement de référence de deuxième ligne, FOLFOX, ce sont les thérapies ciblées qui sont recommandées en première intention en deuxième ligne dans l'indication cancer des voies biliaires localement avancées ou métastatiques, et ce par toutes les sociétés savantes. C'est uniquement dans le cas où il n'y a pas de mutation ciblable que FOLFOX reste recommandé.

En deuxième ligne de traitement, en revanche, il n'y a pas de recommandation. Les alternatives thérapeutiques, je les ai déjà mentionnées. Je vous ai rappelé les données de l'essai randomisé versus *best supportive care* qui avait été publié en 2021 avec la combinaison FOLFOX. Le taux de réponse était de 5 %, à mettre en perspective avec les 41 % qu'on a dans l'étude présente, et la survie globale était de 6,2 mois versus 15 mois et demi avec le zanidatamab.

Ce qui m'amène à conclure que FOLFOX est la seule option avec un bénéfice démontré en survie globale dans un essai randomisé, un bénéfice qui reste modeste et qui n'est aujourd'hui pas recommandé par l'ensemble des sociétés savantes en deuxième ligne dans cette indication. Je pense qu'on aura une discussion sur ce point de l'accès précoce.

Pour le caractère présumé innovant de la spécialité, en deuxième ligne, on peut estimer que le besoin est de toute façon insuffisamment couvert, étant donné les recommandations actuelles qui existent. En troisième ligne, il n'y a pas de traitement approprié. Le plan de développement paraît adéquat et correspond à ce que l'on voit actuellement avec toutes ces thérapies ciblées. C'est-à-dire qu'elles sont d'abord proposées en deuxième ligne et les études suivantes, randomisées, apparaissent pour une indication de première ligne, pour des raisons que l'on a discutées à de multiples reprises et qui sont tout à fait acceptables.

La mise en œuvre du traitement ne peut-elle être différée ? En troisième ligne, c'est clair, puisqu'il n'y a pas de recommandation. En deuxième ligne, c'est là aussi où on pourra rediscuter. Je vous rappelle que la Commission, pour les précédents dossiers, avait restreint les indications en deuxième ligne aux patients qui sont non éligibles au traitement par FOLFOX, étant donné la faiblesse de la démonstration qu'on a eue avec les thérapies ciblées jusqu'à présent, à l'exception de TIBSOVO qui avait fait l'objet d'un essai randomisé.

J'ai terminé. Hugues a sûrement des choses à ajouter.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, on avait fait deux rapports séparés, mais qui étaient totalement concordants. Vous les avez lus, ils sont même superposables. Tout a été dit et je vais revenir sur les points de discussion que tu as soulevés et qu'on avait discutés d'ailleurs.

Le premier, c'est la dimension éthique de mettre à disposition des patients un médicament qui, finalement, n'a été évalué dans des études cliniques que chez une centaine de patients tout au plus. C'est un point qui, à mon avis, doit être discuté par la commission. Il faut se positionner vis-à-vis de ça parce qu'il y a eu 22 patients inclus dans une étude de phase I dans cette indication et 80 dans une étude de phase II, et ça se limite à ça. Pour un traitement qui risque d'être présenté comme une innovation aux patients qui vont le recevoir, ça pose question.

Le deuxième point, c'est effectivement qu'on va devoir faire un pari sur l'innovation puisque nous avons des données préliminaires qui montrent des signaux encourageants, mais aucune démonstration d'efficacité. Ces signaux sont réels. Il y a un taux de réponse objective évalué par un comité indépendant qui est de plus de 40 %, ce qui est encourageant. Il y a des données de survie qui sont inhabituelles dans cette pathologie, encore que, bien entendu, il s'agit de patients présélectionnés des phases précoces, et qu'il n'y a pas de comparaison.

Mais quand on regarde ces patients, ils sont plutôt de mauvais pronostic puisqu'il y a une majorité de patients qui sont ECOG 1 par rapport aux ECOG 0. Il y a 50 % de cancers de la vésicule biliaire et on sait que parmi les cancers biliaires, ce sont les cancers de la vésicule biliaire qui sont de plus mauvais pronostic. Enfin, le HER2 lui-même, même si sa valeur pronostique est controversée, n'est pas un facteur par lui-même de bon pronostic, ce serait même plutôt un facteur de mauvais pronostic.

Il y a tout de même un petit signal qu'on ne peut pas négliger sur la survie. Reste à savoir si ces données vraiment très préliminaires suffisent pour faire une présomption d'innovation. C'est à nous d'en décider. C'est sûr qu'en tant que clinicien face à une maladie devant laquelle on est si dépourvu, on a tendance à se dire que tout traitement qui montre un signal d'efficacité mérite d'être essayé, mais c'est l'enjeu de la discussion collégiale.

Enfin, dernier point, comme on l'a fait jusqu'à présent dans les nouveaux traitements de deuxième ou troisième ligne dans les cancers des voies biliaires, il s'agit de discuter, d'une restriction d'indication à l'inéligibilité au FOLFOX. Parce qu'effectivement, comme l'a dit Ariane, si maintenant toutes les sociétés savantes ont tendance à encourager un traitement moléculaire en cas de mutation activable en deuxième ligne, pour aucun de ces traitements,

il n'y a eu de bénéfices démontrés sur des critères cliniques face à des comparateurs, alors que pourtant, il y a un traitement de référence qui lui a démontré dans une phase III un bénéfice clinique en survie globale face à un comparateur, qui est la chimiothérapie classique par FOLFOX. En tant qu'agence HTA, quel que soit l'avis des sociétés savantes, on doit se positionner, à mon sens, sur des datas de démonstration robustes sur des critères cliniques et les privilégier par rapport aux espoirs fondés sur des hypothèses moléculaires.

Je crois que j'ai terminé. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, Hugues, mais juste pour nuancer un peu tes propos : on est tout de même dans le cadre d'un accès précoce. Disons qu'on peut être plus tolérant vis-à-vis de certains aspects que tu as mis en avant.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je donne les enjeux de la discussion, j'ai peut-être été un peu caricatural par moments.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai compris. Je passe la parole à Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci. Je vais revenir sur ce qui vient d'être dit. Je rappelle tout de même que c'est un essai mono-bras, qu'il y avait deux cohortes planifiées, et que le critère de jugement principal était le taux de réponse objectif, certes évalué par un comité indépendant, ce qui permet de standardiser les réponses. Mais il n'y avait pas d'hypothèses, c'est écrit noir sur blanc à plusieurs reprises dans le protocole et dans le rapport. C'est un essai particulièrement incertain dans sa conception et sa réalisation, puisqu'il a inclus des sujets sans calcul préalable, en se disant : je vais en mettre 25 dans la cohorte 2, 100 dans la cohorte 1.

Dans *Le Lancet*, il y a tout de même une publication avec un calcul d'effectifs, ce qui m'a un peu étonnée parce que je ne l'ai trouvé nulle part dans le protocole, qui rapportait un taux de réponse objectif historique de 10 % versus 25 % observé, pour justifier justement l'effectif inclus sur la cohorte 1.

Ce que je remarque aussi, c'est qu'on a un suivi qui a été fait jusqu'à six mois après le dernier inclus, avec deux analyses réalisées en octobre 2022 et en juillet 2023. Tout d'un coup, comme ce qui vient d'être dit, plutôt que de garder toute la cohorte 1, on la saucissonne et on nous dit qu'on va s'intéresser uniquement à ceux qui sont IHC3+. Alors que comme l'a dit Ariane tout à l'heure, je suis d'accord sur le fait qu'il faut avoir des données probantes. Or on voit que le niveau de preuve est peut-être encourageant, mais il est assez fragile.

De plus, il me semble que l'hypothèse mécanistique derrière, ou l'explication à la justification de choisir ces 3+ et les isoler spécifiquement, j'ai cherché aussi. Je connais beaucoup moins la pathologie que nos experts, mais je n'ai vu nulle part quelqu'un qui disait qu'il fallait dissocier IHC2+ et 3+. Ça me gêne un peu, tout d'un coup, de sélectionner ces malades uniquement sur les résultats, même si, effectivement, le taux de réponse diffère entre les deux groupes.

Je vous ai recopié la phrase qui est dans *Le Lancet*, qui dit que la réponse dans les sous-groupes préplanifiés, y compris le taux 3+/2+, était cohérente avec l'analyse principale globale. On voit

que la conclusion du laboratoire a changé. On est passé du fait qu'il y a une cohérence, une homogénéité d'effets dans les différents sous-groupes évalués au fait que nous, on va considérer que seuls les 3+ en bénéficient.

Globalement, je voulais rappeler à tout le monde qu'une corrélation statistique ne suffit pas. Il n'y a pas d'hypothèses ici, c'est vraiment très préliminaire, puisque non seulement on a plusieurs cohortes et on choisit une cohorte, mais ça, on a l'habitude. En plus, on rechoisit une sous-cohorte d'une cohorte sans qu'il y ait vraiment d'hypothèses. Il n'y a pas du tout d'hypothèses non plus sur le protocole. Ça me semble beaucoup, je vais un peu dans le sens de ce que vient de dire Hugues.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à vous trois. Julien.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Merci. J'aurais deux questions. La première, c'est que je découvre, si j'ai bien compris, qu'il y a 15 % des patients avec des cholangiocarcinomes qui ont une amplification de HER2, ce qui est tout de même très élevé. On n'est pas très loin de ce qui existe dans le cancer du sein. Ça fait une vingtaine d'années qu'on utilise des anti-HER2. Vous le savez, de façon importante, trastuzumab, pertuzumab, puis trastuzumab-emtansine, puis maintenant trastuzumab-déruxtécane, sans parler des inhibiteurs de tyrosine kinase. Du coup, si jamais les oncologues spécialistes de ces voies biliaires ont dû se poser la question de : les anti-HER2 marchent-ils dans ces maladies depuis vingt ans ? Quels ont été les résultats ? Parce qu'au final, si j'ai bien compris, c'est un simple anticorps anti-HER2, certes bispécifique, mais « simple ». Il n'y a pas de raison absolument évidente pour laquelle il marcherait mieux que trastuzumab plus pertuzumab.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Sauf qu'on aurait des données de sécurité avec ces médicaments

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Mais y a-t-il des données sur les anciens anti-HER2 ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- À ma connaissance, non, mais peut-être qu'Ariane me reprendra. Le typage moléculaire de routine des cholangiocarcinomes, c'est récent. Ceci explique peut-être cela dans la pratique clinique.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je n'ai rien de plus à ajouter à ce que vient de dire Hugues.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est vrai que je suis assez étonnée tout de même, puisqu'on a un anticorps anti-HER2, on en dispose d'autres, et là, finalement, on se retrouve avec une molécule qu'on connaît uniquement sur 80 patients, au mieux, pour laquelle on a extrêmement peu de données de sécurité, alors qu'on aurait d'autres médicaments avec le même mécanisme d'action, sur lesquels on aurait un peu plus confiance sur les données de sécurité, puisqu'on aurait du recul. Là, on n'en a pas du tout.

Ensuite, je suis assez étonnée aussi, pour l'instant, c'est certes une maladie rare, mais si tu dis que c'est 15 %. A priori le cholangiocarcinome, c'est 3 000 cas par an en France, on a à peu

près 500 patients éligibles en France par an. Il y a tout de même de quoi faire un essai clinique avec un peu plus de patients et plus de données pour nous rassurer sur les données de sécurité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En soi, je suis d'accord, mais je ne suis pas non plus choqué dans le cadre d'un accès précoce sur une pathologie rare avec 80 patients. Cela me choque moins que vous.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- J'aurais une deuxième question. C'est justement dans la dynamique d'accès précoce que je valide complètement. Je rejoins ce que Hugues disait. En tant que clinicien, j'ai un patient, je ne sais pas quoi faire. Il y a une étude comme ça avec 80 patients avec des résultats encourageants. Si je peux avoir accès à la molécule, je l'inscrirai à la molécule, que l'on soit très clair. Ma question, c'est : considère-t-on que le plan de développement qui est associé est adapté si jamais on prenait le risque, qui serait un risque majeur, de valider un médicament qui ne fera pas ses preuves par la suite ? Actuellement est-on en mesure de considérer que le plan de développement est parfaitement adapté à notre prise de risques ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet veut-elle intervenir là-dessus ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- En effet, la question du plan de développement se pose quand on a des études comparatives dans une autre ligne de traitement, et selon d'autres modalités, puisqu'il ne s'agirait pas d'une monothérapie, mais d'une association. C'est vrai que c'est discuté à chaque fois. Cela a déjà été accepté comme un plan de développement adapté d'avoir des informations dans une autre ligne de traitement, même s'il s'agit d'une utilisation de l'association. Sur le nombre de patients à titre informatif, le laboratoire avançait une population cible de l'ordre de 100 à 140 patients par an.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça ne colle pas avec ce que disait...

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si, parce que tous les 3 000 patients ne sont pas éligibles à une seconde ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, si on ne raisonne que seconde ligne.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'en profite pour reprendre la parole sur trois points. Pour répondre à Sylvie sur la dichotomie artificielle entre HER 2+ et HER 3+, ce qui a amené le laboratoire à faire cette distinction, c'est la différence tout à fait énorme de réponses entre les deux, avec une seule réponse sur 18 dans le groupe HER 2+.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai bien compris.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais ce que je veux dire, c'est que même si statistiquement cela n'a aucune valeur, un taux de réponse aussi faible avec des datas aussi préliminaires, je comprends le côté prudentiel de la restriction d'indication. Je ne la valide pas, mais je la comprends parfaitement.

Le deuxième point que j'ai oublié de souligner, c'est que la majorité de la population est asiatique dans cet essai. C'est vrai qu'on avait déjà discuté aussi de la problématique par le passé de la transposabilité des données sur les patients asiatiques qui n'ont pas du tout la même histoire de la maladie que la population occidentale pour les voies biliaires. C'est aussi un point supplémentaire.

Pour ce qui est du plan de développement, effectivement, si le bénéfice est parfaitement validé dans une étude comparée en première ligne, cela peut conforter la validité de l'utilisation dans les lignes ultérieures.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Juste pour revenir là-dessus, cela veut dire qu'en première ligne il y a une vraie étude pivotale d'enregistrement qui est en cours ? Il y en a une autre qui n'est pas une étude pivotale, c'est l'étude SAFIR.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui, il y en a une pivotale et une universitaire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Excusez-moi, parce que dans la définition du critère de présomption d'innovation, il n'y a que trois sous-critères. Vous le savez : le besoin médical, le plan de développement adapté ou pas en fonction de ce que l'on considère un plan de développement adapté, mais aussi, et surtout, le critère du changement substantiel. Je comprends qu'on essaie de transposer les résultats en première ligne à la troisième ligne, mais finalement, a-t-on ces résultats en première ligne qui attesteraient un changement substantiel dans la prise en charge ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, il n'y a pas de résultat. C'est le plan de développement : une étude est prévue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai un petit problème, car c'est une demande en troisième ligne, d'après ce que j'ai compris. Déjà, on a validé en deuxième ligne des thérapies ciblées pour les personnes qui seraient inéligibles à FOLFOX. On peut avoir des thérapies ciblées en deuxième ligne et en troisième ligne et maintenant en accès précoce. Il y en a qui n'auront plus FOLFOX.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'indication, c'est deuxième et troisième ligne.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- D'accord, mais cela va-t-il exclure la seule chimiothérapie où on a des données en survie globale ? C'est ma question.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est le point que l'on va discuter. Je suis favorable personnellement à ce que ce soit uniquement pour les personnes inéligibles au FOLFOX, mais c'est l'un des points de la discussion.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis favorable également parce qu'au regard des données, FOLFOX fonctionne tout de même, même si ce n'est pas flagrant. Parce qu'on peut enchaîner à ce moment-là des thérapies ciblées les unes derrière les autres et ne jamais arriver à avoir FOLFOX.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le problème, c'est qu'on n'a pas de données dans cette population, chez les inéligibles au FOLFOX.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- A l'inverse, on n'a pas de données sur l'efficacité de FOLFOX chez les patients qui ont une mutation ciblable HER2 ou autre. On l'avait déjà discuté à plusieurs reprises.

Puisque j'ai la parole, je vais juste ajouter un point qui va dans le sens de Sylvie. Je reviens un peu en arrière sur IHC2+ versus 3+, juste pour rappeler que dans le protocole, ce sont des évaluations qui sont faites par centre, absolument pas centralisées. Ces techniques ne sont, à ma connaissance, pas standardisées. C'est un point mineur de notre discussion, mais la distinction entre les deux paraît vraiment totalement illégitime.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Juste un petit point de rappel sur les autres thérapies ciblées que nous avons vues. Notamment pour cibler FGFR2 à l'époque, il y avait PEMAZYRE en 2021 et LYTGobi en 2024 sur la base d'études non comparatives. C'était en effet une restriction de périmètre chez les patients inéligibles à une chimiothérapie par FOLFOX avec un SMR faible et une ASMR V.

Concernant TIBSOVO qui ciblait IDH1, c'était un dossier un peu différent puisqu'on était sur une étude de phase III versus placebo qui avait été longuement discutée, notamment sur la quantité d'effets, où un SMR modéré et une ASMR IV avaient été votés. C'était pour faire un petit tour d'horizon des thérapies ciblées dans le cancer des voies biliaires.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il n'y a pas eu d'accès précoce jusqu'à présent pour les thérapies ciblées ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- S'il y a eu LYTGobi qui a obtenu un accès précoce sur une étude mono-bras portant sur une centaine de patients.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a eu TIBSOVO dans IDH1. C'est vrai qu'on les a vus un peu les uns à la suite des autres. C'était TIBSOVO qui a eu un accès précoce sur la base d'une étude de phase III versus placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai vraiment une question naïve pour nos experts cliniciens. On est face à une étude de sous-groupe de sous-population de faible taille sur des critères de jugement qui sont fragiles, avec des taux de réponse qui sont modérés, si j'ai bien compris. Hugues a justement dit les choses, qu'on était très fortement adossé aux hypothèses mécanistiques et moléculaires. C'est vraiment une question que je vous pose naïvement : vous y croyez vraiment, à l'effet de cette molécule, par son mécanisme ? Ou, là aussi, vous dites : je ne vois pas trop tout de même ces 3+ versus 2+, comment ça pourrait marcher ? Ce n'est pas méchant. Ma question, c'est vraiment dans la démarche hypothético-déductive. À un moment, il faut avoir des convictions basées sur des données aussi mécanistiques. Je vous pose une question.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je ne vais pas revenir sur toutes les faiblesses du dossier que tu as reprises et auxquelles on adhère. Par contre, ce qu'il faut bien voir, c'est que pour les autres thérapies ciblées du cancer des voies biliaires qui ont été vues il y a moins d'un an, sauf une qui a été vue en 2021, on était exactement dans la même situation. C'est-à-dire qu'on était sur un critère de jugement qui était le TRO, sur un nombre de patients qui était de l'ordre d'une centaine de patients et qu'on n'avait pas d'autres éléments.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour revenir à la partie que je voulais aborder, ce qui me surprend, c'est qu'on aille d'emblée dans un sous-groupe. C'est assez inhabituel. Parfois, dans ces arguments en phase III, on ne trouve pas l'effet. De plus, ce sous-groupe, on ne le comprend pas. On nous dit aussi qu'il n'est pas calibré en pratique clinique pour pouvoir l'appliquer à nos patients, si j'ai bien compris.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Tu as bien compris. Je partage cette restriction.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est dans une situation complètement paradoxale. Actuellement, ces patients seraient traités par FOLFOX. On ne sait pas si le FOLFOX est efficace chez les patients avec la mutation. Par ailleurs, dans l'étude du traitement actuel, on n'a pas non plus de démonstration d'efficacité dans ce groupe qui ne serait pas éligible au FOLFOX. On est dans une situation complètement paradoxale où on n'a finalement pas de données du tout.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Le seul point qu'on peut discuter tout de même, en reprenant une idée purement mécanistique, c'est que le FOLFOX étant une chimiothérapie cytotoxique et non pas une thérapie ciblée sur une altération moléculaire, on peut penser, mais c'est tout à fait discutable, qu'elle est relativement indépendante des altérations moléculaires. C'est quelque chose qui est putatif et, bien sûr, pas du tout démontré.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je m'interrogeais sur le type de cancer des voies biliaires. En revoyant la diapositive avec les autres comparateurs, je me suis demandé s'il s'agissait toujours de cholangiocarcinomes intrahépatiques ou pas, car là, ce ne sont pas les mêmes. On nous a dit que ces différents types avaient une valeur plus ou moins pronostique. Je me suis demandé par exemple si dans le sous-groupe avec 3+, par malchance ou par hasard, il n'y avait pas de différence de type. Était-ce le même type anatomique de cancer des voies biliaires ?

C'était aussi ce que je voulais dire sur le fait que le sous-groupe a été isolé a posteriori sur ces résultats, il y a peut-être un facteur de confusion qui explique pourquoi ces malades n'ont pas répondu ou moins que les autres. Je n'ai pas vu de description de ces malades pour savoir si notamment la localisation du cancer pouvait jouer ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- On n'a pas les éléments de la réponse.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ceci dit, on sait que les localisations du cancer jouent sur le pronostic et que la répartition des différentes altérations moléculaires n'est pas la même

selon les différentes localisations. Il y a surtout des cancers de la vésicule. Par exemple, pour les IDH1, ce sont plutôt des cancers intra-hépatiques qui n'ont pas exactement la même histoire naturelle, pas exactement le même traitement, ni exactement le même pronostic.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Il y a une indication qui est limitée au cholangiocarcinome intra-hépatique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On s'est réunis il y a quelques jours pour retravailler la doctrine des accès précoces. Un certain nombre de règles ont été proposées que nous semblions tous valider. Si nous devons appliquer ces critères aujourd'hui, l'accès précoce serait-il autorisé ? Devons-nous attendre la validation de la doctrine pour commencer à l'appliquer ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous rappelle que c'est une doctrine collège et qu'elle doit être validée par le collège. L'accès précoce relève de la compétence du collège.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Cela ne nous empêche pas d'en tenir compte dès aujourd'hui, sinon ce serait dommage.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien ce que tu dis, mais c'est difficile de se reposer sur un document qui officiellement n'existe pas.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Les experts ont un certain nombre d'interrogations, je ne sais pas pourquoi on continue à tourner autour du pot.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord. En tout cas, on ne peut pas utiliser l'élément doctrine tel que tu le présentes. Julien.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Je peux donner un petit élément de contexte. J'ai trouvé une revue tout récemment publiée dans *European journal of cancer* qui reprend tous les anti-HER2 qui ont été testés dans les cancers des voies biliaires. On retrouve le zanidatamab qui arrive plus tôt dans les bons et qui n'est pas le meilleur. On voit que très certainement, il y aura des anti-HER2 qui vont arriver dans le traitement de cette maladie. C'est tout de même loin d'être certain que ce soit celui-là qui finisse par remporter la bataille. C'est un élément de contexte général. Pour l'instant, il n'y a que des essais mono-bras.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un élément qui n'est pas versé au dossier et qui n'a pas été analysé. On peut le citer, mais sans plus. On ne peut pas s'en servir pour argumenter notre décision, mais c'est bien de nous l'avoir signalé.

Je crois qu'il n'y a pas d'autre point de vue, pas d'autres questions. On n'avait pas eu d'avis tranché au bureau. On n'était pas très favorable à l'AP. On attendait la discussion avec les experts. Je vous laisse voter oui ou non et on reviendra sur les critères.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Discute-t-on le périmètre par rapport à l'éligibilité ou non au FOLFOX ou pas ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas. Parce qu'on a dit qu'on ne savait pas si c'était efficace ou pas le FOLFOX chez ces patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'on ne peut pas, Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je ne sais pas non plus, mais il faut trancher.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas, parce qu'on n'a pas de spécificité de l'efficacité du FOLFOX dans cette situation. Comment définirais-tu de manière indiscutable la non-éligibilité au FOLFOX dans ce cas ? C'est difficile.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est soit une alternative, soit une indication de type, par exemple neurologique, ou **inaudible 1.17.36 audio 4**. C'est aussi par équité, par rapport au choix qu'on a fait pour les autres molécules, par rapport à cela.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si vous voulez, on peut très bien limiter le vote aux patients non éligibles au FOLFOX.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous pouvez même voter deux fois dans les deux périmètres, éligible et non éligible. Mais de toute façon, la présomption d'innovation, c'est toujours pareil. Les trois sous-critères de la présomption d'innovation sont-ils remplis pour vous-même chez les inéligibles ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est autre chose. Les deux experts cliniques, Ariane et Hugues, êtes-vous d'accord pour cela ? Je ne suis pas opposé à ce qu'on limite aux patients non éligibles au FOLFOX.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- C'est ce qu'on a fait jusqu'à présent, je crois déjà trois fois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous êtes tous les deux d'accord ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela me gênerait moins de voter favorablement s'il n'y a vraiment pas d'alternative. S'il y a une alternative, c'est vraiment difficile.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Charlotte demande si ses patients sont facilement identifiables. Là, cela laisse la liberté du clinicien.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- En clinique, oui.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ce qui est un peu gênant, c'est que dans d'autres accès précoces, on identifie un traitement approprié. Pour autant, on ne vote pas à chaque fois pour les populations qui sont inéligibles au traitement approprié identifié.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais en même temps, comme le disaient Ariane et Hugues, on a déjà eu des situations où on a parlé de patients inéligibles au FOLFOX. C'est une population que nous-mêmes avons déjà identifiée, même si elle n'est pas clairement définie. On l'a déjà utilisée. Je me trompe, Hugues et Ariane ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Exactement, on peut retourner aux conclusions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote. La cheffe de projet veut dire un mot.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le libellé restreint que vous évoquez sur le modèle des autres thérapies ciblées dans le cancer des voies biliaires serait le suivant : « Traitement des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé, non résécable ou métastatique, HER2 positif, IHC3+, en progression, après deux lignes de traitement pour la maladie avancée et non éligible... » Au niveau du nombre de lignes de traitement, que vous voulez faire ? Je remets ce qui avait été fait pour les autres : « qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligible à une chimiothérapie par FOLFOX », ce qui voudrait dire que des patients en deuxième ligne pourraient bénéficier de cette thérapie s'ils sont considérés par le clinicien comme non éligibles au FOLFOX. C'est ce libellé que vous souhaitez voter : « après au moins une ligne de traitement et non éligible au FOLFOX. »

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ça. Vous êtes d'accord, Ariane et Hugues ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela me va.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote pour ou contre.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai un petit problème. L'accès précoce, c'est quand il n'y a pas de traitement approprié. Là, si on est en deuxième ligne, il y a tous les autres traitements ciblés. Cela veut dire qu'il y a des traitements appropriés si on est en deuxième ligne, même si le périmètre a été restreint.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Lesquels, Catherine ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, en général, il y a une seule mutation activable par patient, ils ne les ont pas toutes.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- D'accord. OK. C'est bon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On recherche celles qu'ils ont. À l'avenir, on trouvera un jour des gens qui ont deux mutations activées différentes. Mais en règle générale, on considère qu'ils en ont une seule. Ce sont des populations théoriquement mutuellement exclusives.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- OK, merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote dans ce cadre des patients deuxième ou troisième ligne, non éligibles au FOLFOX.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 13 voix pour, 9 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, donc accès précoce.