



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 novembre 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.

Examen - Inscription - BALVERSA 3 mg (erdafitinib) (CT-20976)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à BALVERSA.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Péron en situation de conflit d'intérêts.

(Dr Julien Péron rejoint la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Julien. On va évaluer BALVERSA. C'est notre cheffe de projet qui va présenter le dossier. Comme expert, on a maintenant notre expert extérieur Julien Péron, et comme rapporteur interne, Clara Locher.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez BALVERSA, l'erdafitinib comprimés pelliculés dosés à 3 milligrammes, 4 milligrammes et 5 milligrammes. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase pan-FGFR. La posologie est de 8 milligrammes par voie orale une fois par jour.

L'indication de l'AMM, obtenue le 28 août 2023 par procédure centralisée, est la suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résecable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et qui ont précédemment reçu au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résecable ou métastatique.

Cette spécialité a fait l'objet d'un accès compassionnel depuis 2017 pour les patients atteints de tumeurs solides, principalement des carcinomes urothéliaux, qui présentent des altérations génétiques du récepteur FGFR. Depuis le 29 mai 2024, les critères d'octroi de l'accès compassionnel ont été mis à jour pour inclure seulement les patients non éligibles à un essai en cours et atteints d'un carcinome urothélial de stade IV, métastatique ou inopérable, avec altération FGFR, fusion ou mutation, et en progression après chimiothérapie et immunothérapie. Les patients doivent également être inéligibles ou en échec d'un traitement par PADCEV en monothérapie.

Le laboratoire revendique pour cette demande un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique sans ISP.

Sans s'attarder sur la stratégie thérapeutique, puisque l'expert reviendra là-dessus, il faut savoir que dans le traitement du carcinome urothélial métastatique, en première ligne, selon l'état du patient, les patients reçoivent une chimiothérapie à base de sels de platine et lorsqu'ils ne progressent pas, un traitement d'entretien par avelumab. Après progression, les patients reçoivent ensuite un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1 et, en troisième ligne, un traitement par PADCEV. Cette année, la stratégie thérapeutique a été mise à jour pour inclure le PADCEV en association au pembrolizumab en première ligne.

En ce qui concerne les précédentes évaluations par la commission, en première ligne, nous avons les traitements par cisplatine et gemcitabine qui ont été évalués, actuellement pris en charge avec un SMR important et une ASMR de niveau V. Le traitement BAVENCIO a été évalué chez les patients n'ayant pas progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Vous lui avez octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III versus soins de support. Le KEYTRUDA/PADCEV, l'association en première ligne, est actuellement utilisé dans le cadre de l'accès précoce. Cette autorisation date de septembre cette année.

Dans les lignes ultérieures, en deuxième et en troisième ligne, JAVLOR a été évalué et il s'est vu octroyer un SMR modéré et une ASMR de niveau V. TECENTRIQ s'est vu octroyer un SMR insuffisant et KEYTRUDA s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR de niveau IV versus les chimiothérapies. Pour finir, PADCEV s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique. Cette spécialité fait actuellement l'objet d'un accès précoce depuis 2022.

Pour cette demande, le laboratoire a soumis les données de l'étude THOR pour l'extraction date de 2023. Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité avec deux cohortes randomisées 1:1 en ouvert chez des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique présentant des altérations génétiques du FGFR.

La première cohorte concerne des patients ayant progressé pendant ou après une ou deux lignes de traitement systémique comprenant un inhibiteur de PD-L1. Le traitement, l'erdafitinib, est comparé aux chimiothérapies, vinflunine ou docetaxel.

La deuxième cohorte concerne les patients ayant progressé après une ligne de traitement systémique ne comprenant pas un inhibiteur de PD-L1. Le traitement est comparé au pembrolizumab. Concernant cette deuxième cohorte, les données du critère de jugement principal ne sont pas sorties statistiquement significatives et le laboratoire n'a pas fourni plus de données sur cette cohorte.

Sur la cohorte 1, 99 % des patients présentaient une altération génétique FGFR et près de 90 % des patients avaient reçu une ligne de chimiothérapie antérieure consistant pour la plupart en une chimiothérapie à base de sels de platine.

Le critère de jugement principal était la survie globale, avec un *hazard ratio* de 0,64, statistiquement significatif. Pour les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha, la survie sans progression avait un *hazard ratio* de 0,58, également statistiquement significatif. Le taux de réponse objectif était aussi statistiquement significatif. On note que le délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie n'était pas statistiquement significatif dans l'étude.

Les données de qualité de vie étaient exploratoires.

Concernant la tolérance, les taux d'effets indésirables et d'effets indésirables graves, d'arrêt de traitement n'étaient pas différents dans les deux bras comparés. On note cependant des différences significatives sur les réductions de doses, 68,9 % versus 24,1 %, et sur les interruptions de traitement, 71 % versus 31,3 %. Dans cette étude, les effets indésirables d'intérêt étaient notamment la rétinopathie séreuse centrale avec des taux de 17 % versus 0 % dans le bras chimiothérapie.

Concernant la survie globale, au cours des six premiers mois, il y a 27 patients censurés dans le bras chimiothérapie et 20 patients censurés dans le bras erdafitinib. La majorité des censures étaient administratives. Néanmoins, on note dans le bras chimiothérapie 12 sujets qui ont retiré leur consentement et 10 sujets qui ont été randomisés et qui n'ont pas reçu de traitement, et dans le bras erdafitinib un sujet qui a retiré son consentement. Lorsqu'on regarde les analyses de sensibilité sur la survie globale, comprenant tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, les données de survie globale ne sont plus statistiquement significatives.

Pour reprendre sur les points de discussion, il s'agit d'une étude pivot avec deux cohortes. On note l'absence de comparaison directe versus PADCEV, déjà pris en charge au même niveau de la stratégie thérapeutique, du fait d'un développement concomitant. Sur la cohorte 2, on note qu'il n'y a pas de bénéfice de l'erdafitinib versus le pembrolizumab. Sur la cohorte 1, nous avons des données versus la chimiothérapie, docetaxel/vinflunine, une prise en charge qui est devenue obsolète. La comparaison indirecte soumise par le laboratoire ne permet pas de retenir de conclusion.

Nous avons une démonstration d'un bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans progression. Néanmoins, pas de bénéfices sur le délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie. Le nombre de patients non exposés au traitement est fortement déséquilibré, avec un patient dans le groupe erdafitinib versus 18 patients dans le groupe chimiothérapie, donc une différence susceptible d'entraîner un biais en faveur de l'erdafitinib. De plus, l'analyse de la survie globale repose sur un nombre important de censures précoces, avec 35 censures par bras à 12 mois. Les données de qualité de vie sont exploratoires.

Sur ce dossier, nous avons sollicité le docteur Clara Locher pour expertiser la MAIC soumise par le laboratoire et le professeur Julien Péron. Je les remercie et je leur laisse la parole.

M. PERON. - Bonjour à tous. Je suis ravi de vous revoir après si longtemps. J'avais préparé quelques diapositives. Je vous les montre rapidement pour vous prouver que je les ai faites, mais en réalité, la plupart des éléments qu'elles contiennent ont déjà été présentés. La présentation a été très complète. Je vais essayer d'éviter trop de répétitions.

Comme vous l'avez compris, nous réévaluons l'erdafitinib, un traitement du carcinome urothélial métastatique qui concerne un sous-groupe défini par une altération moléculaire. Les altérations de FGFR3 représentent environ 20 % des patients. Le cancer urothélial concerne essentiellement des cancers de la vessie, mais pas uniquement. C'est grave et c'est souvent découvert chez des patients ou des patientes âgés avec un antécédent de tabagisme important, une population un peu particulière.

Il est important de bien comprendre dans quel contexte on réalise l'évaluation. Nous évaluons ici un traitement de deuxième ligne et plus. Or, le standard thérapeutique en première ligne a radicalement changé tout récemment. En France, en septembre 2024, nous avons évalué l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab en première ligne, ce qui va complètement modifier les choses.

En pratique, au moment où l'étude a été conduite, le standard était une chimiothérapie à base de cisplatine ou de carboplatine si la fonction rénale était un peu limitée, et vers le début de l'étude, la maintenance par avelumab, une immunothérapie qui est devenue un standard. C'était un switch maintenance, c'est-à-dire utilisé chez les patients qui ne progressaient pas ou qui répondaient à la chimiothérapie.

Pendant la durée de l'étude est arrivé l'enfortumab vedotin en deuxième ligne de traitement, qui est devenu le standard dans cette situation. Mais les développements ont été strictement concomitants. En pratique, le développement de l'erdafitinib a été beaucoup plus long que celui de l'enfortumab. C'est explicable par le fait qu'il a été plus compliqué d'identifier les patients, puisqu'il fallait trouver les 20 % de patients qui avaient une altération moléculaire qu'on ne recherchait pas jusqu'ici en pratique courante.

Comme je vous l'ai dit, je vais passer rapidement sur l'association nivolumab cisplatine-gemcitabine qui ne sera probablement pas ou peu utilisée. Le nouveau standard est l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab.

Si vous avez bien regardé l'intitulé de l'AMM, l'erdafitinib est positionné chez les patients qui ont au moins reçu antérieurement un traitement d'immunothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1, ce qui fait qu'il va rester en deuxième ligne puisque la nouvelle association de première ligne continue d'inclure une immunothérapie, le pembrolizumab, remplaçant en quelque sorte l'avelumab.

Les recommandations de l'ESMO ne sont pas les mêmes, mais elles sont identiques, car elles placent l'enfortumab vedotin et l'erdafitinib en deuxième ligne chez les patients qui n'ont pas reçu d'enfortumab vedotin antérieurement. Elles placent soit la chimiothérapie, soit l'erdafitinib en deuxième ligne chez les patients qui ont reçu enfortumab-pembrolizumab en première ligne.

Petit rappel, nous avons évalué en avril 2024 le même traitement avec les mêmes données dans le cadre de l'essai précoce pré-AMM. Nous avons dit non et la principale raison était l'existence de l'enfortumab vedotin comme comparateur, ce qui rendait difficile le fait de considérer qu'il n'y avait pas de traitement approprié.

Pour expliquer pourquoi l'arrivée de l'enfortumab vedotin-pembrolizumab change complètement la stratégie thérapeutique, je passe rapidement sur l'étude qui a évalué cette association comparée à la chimiothérapie en première ligne. Elle a montré des résultats comme on aimerait en voir systématiquement ou plus souvent, c'est-à-dire avec des courbes de survie globale et de survie sans progression qui s'écartent de façon absolument majeure, des *hazard ratios* autour de 0,5 et un bénéfice non équivoque, notamment du fait de la forme des courbes de survie globale (*inaudible 0.58.41*) éligible, l'enfortumab vedotin plus pembrolizumab sera systématiquement utilisé en première ligne.

En pratique, vous avez compris qu'il y a du changement récent, mais en réalité, à mon avis, cela ne change pas grand-chose à l'évaluation et au positionnement de l'erdafitinib. Cela va poser des questions en pratique courante chez les patients qui ont progressé sous pembrolizumab et enfortumab, qui sont FGFR3 mutés. Faut-il utiliser l'erdafitinib ? Faut-il

faire de la chimiothérapie ? En pratique, je ne sais pas, personne ne sait, on n'a aucune donnée qui explore cela. Les deux options seront possibles, mais je ne vois pas de raison importante de restreindre une éventuelle indication.

On en arrive à notre étude qui compare, chez des patients qui ont la mutation de FGFR3 ou FGFR2, l'erdafitinib à une mono-chimiothérapie, qui était, avant l'arrivée de l'enfortumab vedotin, le standard non discutable, les développements sont concomitants, soit taxane, soit vinflunine. En pratique, il n'y avait aucun patient avec FGFR2, l'AMM a donc été restreinte au FGFR3. Les participants avaient déjà reçu une ou deux lignes de traitement systémiques antérieures et au moins une ligne d'immunothérapie.

On peut se satisfaire du fait que le critère de jugement principal était la survie globale, puisque c'est un critère cliniquement pertinent.

Plusieurs limites existent néanmoins à cette évaluation. La première, c'est que même si le délai médian de suivi est assez long, de 16 mois, on voit de très nombreuses censures précoces. Cela s'explique par le fait que l'extraction des données a été réalisée juste après l'inclusion du dernier malade, ce qui signifie que même si le délai médian (*inaudible 1.00.41*) un certain nombre de patients n'ont presque pas été suivis. C'est peut-être ce qui explique cela.

Pour être tout à fait honnête, je ne comprends pas bien pourquoi cette impression d'accumulation des censures précoces ne se retrouve pas sur les courbes de survie sans progression à droite et seulement sur les courbes de survie globale, mais c'est ainsi.

Il y a une différence statistiquement significative entre les deux bras. Vous pourrez constater que l'ampleur d'effet n'est pas majeure. On est loin de ce que je vous ai montré juste avant dans l'étude qui avait évalué pembrolizumab plus enfortumab vedotin, mais dans les deux cas, le contrat minimal est rempli dans le sens où c'est statistiquement significatif. Oui, on a une amélioration, certes modérée, mais existante de la survie sans progression et de la survie globale.

Ce qui est assez rassurant, c'est qu'il y a un bon taux de réponse associé à cela, ce qui est attendu avec une thérapie ciblée. Il est de 45,6 % versus 11 % pour la chimiothérapie, ce qui est un argument supplémentaire pour penser que ce qui est observé en différence de survie sans progression et survie globale n'est probablement pas qu'un artefact des déviations au protocole. Notamment, comme on l'a déjà cité, les patients du groupe chimiothérapie qui n'ont pas reçu de chimiothérapie représentaient une proportion substantielle. Ces patients ont accepté d'entrer dans l'étude, mais le jeu était biaisé : ils voulaient probablement l'accès à l'erdafitinib. Évidemment, cela peut avoir introduit un biais, mais je suis relativement rassuré par rapport à cela grâce au taux de réponse qui est satisfaisant, et qui fait que la molécule semble avoir une efficacité cohérente avec ce que l'on observe habituellement avec ces thérapies ciblées d'efficacité correcte. C'est-à-dire qu'on a un effet qui concerne un assez grand nombre de patients, qui évite une partie des progressions très précoces d'emblée, pas les échecs d'emblée, mais avec malheureusement un effet peu durable. À la fin, après 15-20 mois de suivi, l'intégralité de la cohorte des patients a progressé.

Il n'y a pas de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie. Au contraire, d'ailleurs, sur une analyse qui a très peu de valeur, car elle est entachée de très nombreuses censures, il y a eu une tendance à un effet qui a l'air délétère en faveur de l'erdafitinib pour les symptômes en lien avec le cancer de la vessie.

Au niveau de la tolérance, on n'est pas sur une drogue très simple. Il y a beaucoup d'hyperphosphatémies, c'est impressionnant numériquement, mais ce n'est pas vraiment ce qui fait la problématique de la molécule en réalité. Il y a une conduite à tenir proposée par le laboratoire en cas d'hyperphosphatémie qui est relativement bien décrite.

On a par contre des toxicités de type TKI, avec des diarrhées, de la mucite, des problèmes oculaires fréquents et des problèmes au niveau des ongles, des onycholyses des périonyxis, qui sont vraiment récurrents. Quand on regarde la pratique qu'on peut en avoir et même les résultats chiffrés, on a l'impression que globalement, il y a une charge toxique qui est indéniablement non négligeable avec cette molécule, que peu de patients arrivent à maintenir la dose pleine. Mais au final, sous réserve d'adaptation fréquente des doses, il reste relativement rare d'être obligé d'arrêter définitivement la molécule pour toxicité.

Évidemment, il y aura certainement un apprentissage qui se fera, j'espère que l'on sera de mieux en mieux, mais ce n'est pas non plus une molécule qui est simple à intégrer dans la pratique du fait de son profil de toxicité.

Si je veux résumer les points forts, c'est qu'il faut tout de même le noter, on arrive avec des données d'un essai randomisé, pas parfait, mais avec tout de même un essai randomisé qui a réussi à être conduit, après avoir inclus pendant de nombreuses années les patients et un gros effort de *screening* biologique. Alors que c'est une population qui aurait pu être considérée, quand on fait le parallèle à d'autres dossiers qu'on a pu évaluer, comme une population rare où c'est difficile de faire des essais randomisés, etc. C'est tout de même un point fort à mettre au crédit du développement. On a un bénéfice en survie globale et en survie sans progression, dont la validité peut être challengée par les biais évoqués, qui est de faible ampleur, mais qui est tout de même là. Il y a un taux de réponse qui est plutôt bon.

Les points faibles, je me répète : bénéfices de faible ampleur, charges toxiques importantes, nombreuses censures précoces sur les courbes de survie globale. À mon avis, il sera indispensable, notamment si la molécule est bien commercialisée en France, de demander des données à long terme puisqu'il me semble assez peu acceptable que certains patients n'aient pas participé du fait de la censure très précoce après leur inclusion à l'observation réelle du temps de survie sans progression et du temps de survie globale. Comme je l'ai dit, il y a 18 patients du groupe chimiothérapie qui n'ont pas reçu la chimiothérapie, c'est un problème.

Par contre, la question des comparateurs cliniquement pertinents qui existent maintenant, là, vraiment, il n'y a aucun doute. Les développements sont parfaitement concomitants. Je l'ai mis dans les points faibles, mais c'est plutôt dans les points neutres qu'il faudrait le mettre. À mon avis, ce n'est pas une critique qu'on peut faire de façon raisonnable.

En pratique, on se retrouve avec, si on retourne dans le passé, avec un niveau de démonstration qui me semble assez comparable à ce qu'avait montré l'enfortumab vedotin. C'est un traitement qui a l'air d'améliorer un peu les choses, qui ne guérit pas non plus les gens, qui est associé à une charge toxique substantielle et qui, à l'époque, avait déjà été comparé à la mono-chimiothérapie. C'était le même principe. Assez spontanément, je ne vois pas de raison définitive de différencier les évaluations des deux dossiers, mais on peut en discuter évidemment.

Une petite remarque d'ordre sémantique. Je suis vraiment gêné. Je l'avais déjà dit pour le dossier d'accès précoce. Je ne suis pas sûr qu'on puisse faire quelque chose, mais si on retourne à l'intitulé de l'AMM, qui n'est pas de notre ressort, je le sais bien mais ça pose l'indication chez « les patients qui ont des altérations de FGFR sensibles au traitement ». Très honnêtement, pour moi, ça ne veut pas dire grand-chose parce que ce n'est pas l'altération génétique qui est sensible au traitement. Elle confère une sensibilité, elle est susceptible de conférer une sensibilité. Quand on lit dans un intitulé « sensible au traitement », souvent, c'est que les patients ont été sensibles à un traitement déjà administré. Pour moi, c'est une source de confusion possible. À mon avis, c'est issu d'une mauvaise traduction de l'anglais. Je ne sais pas si on peut faire quelque chose, mais c'est une remarque sémantique. J'en ai fini.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Julien. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Deux remarques par rapport à ce que tu viens de dire sur ta question : pourquoi tu ne vois pas les censures précoces sur la courbe de survie sans progression. J'imagine que c'est parce qu'une partie non négligeable des patients n'a pas eu leur première imagerie, puisque, comme tu le dis, la date de *cut off* est juste à la fin des inclusions. Ils sont tous censurés sur le zéro, ils n'ont même pas eu la première évaluation. Tu as aussi beaucoup de patients qui ne sont pas censurés, tout simplement parce qu'ils ont progressé dès la première évaluation. C'est ce qui explique le fait que tu vois moins de censures sur la survie sans progression.

Deuxième remarque sur ta question de mise à jour. Le laboratoire a clairement dit que l'analyse intermédiaire étant significative, il ne ferait pas de mise à jour de la survie globale. On n'aura donc pas de données à long terme.

M. PERON. J'avoue que je suis un peu étonné de cela, dans le sens où, pour moi, c'est un argument pour dire que oui, c'est l'analyse finale, très bien. Mais à ma connaissance, de façon habituelle, des analyses à long terme sont faites. Elles permettent au laboratoire de reparler de la molécule en faisant une publication, ce qui permet de se rassurer sur ce que cela donne après plus de suivi. Le fait que l'analyse finale soit réalisée n'est pas, à ma connaissance, une raison suffisante pour considérer qu'on clôt l'étude. J'imagine que légalement, il y a le droit, mais cela me paraît...

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Après, sans rentrer dans les détails, mais l'argument certainement utilisé, c'est qu'étant donné la démonstration d'efficacité, il est légitime de *switcher* tous les patients du groupe contrôle dans le groupe BALVERSA. Du coup, tu as un *switch* de tous tes patients vers le traitement et cela devient ininterprétable sur l'OS.

M. PERON.- *Switch* à la progression, parce qu'on ne va pas *switcher* un patient qui a commencé la chimio en cours de traitement. J'avoue que comme en plus il y a tout de même un certain nombre de malades qui sont au-delà de cela, cela me paraît légitime et à mon avis faisable. Je serais très étonné que le laboratoire n'ait pas prévu de son côté de demander l'accès à des données de suivi à long terme.

Même au niveau éthique, imagine le dernier malade qui a été suivi sept jours, tu acceptes de participer à un essai clinique qui évalue une nouvelle molécule et en réalité, tu n'y participes pas. C'est inadmissible.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- La question est répondue. C'est un point de vue sur le fait que cela légitime le fait de ne pas poursuivre le suivi de l'essai.

M. PERON.- Comme, en plus, il y a une certaine ambivalence sur la balance bénéfice/risque, personnellement, si c'est faisable, je serais vraiment en faveur qu'on demande des données à long terme et qu'ils se débrouillent pour voir ce qu'ils en font.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Si les données existent à long terme et qu'elles sont produites par le laboratoire, elles restent exploratoires. L'analyse à prendre en compte pour estimer une efficacité de l'effet du traitement est l'analyse intermédiaire. Inversement, on ne voudrait pas qu'ils augmentent le suivi de patients sur des essais négatifs et qu'ils finissent par démontrer une efficacité. On ne souhaiterait pas qu'ils le fassent dans ce sens non plus.

M. PERON.- Oui, mais disons que c'est plus conservateur dans ce sens. C'est-à-dire que si tu as un essai positif, tu cherches à confirmer le positif. Ce n'est tout de même pas la même dynamique que tu as un essai négatif et que tu cherches à le rendre positif.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, on est d'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est comme tout arrêt sur une analyse intermédiaire, on devrait toujours demander l'actualisation des données à plus long terme.

M. PERON.- Il me semble.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- La cheffe de projet est-elle d'accord ? Ils ont répondu qu'ils ne le feraient pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, ils ont répondu que les résultats étaient statistiquement significatifs à l'analyse intermédiaire, par conséquent, cela a interrompu les analyses prévues ultérieurement.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- En ce qui concerne la partie comparaison indirecte, j'ai été quelque peu *spoliée* sur la conclusion, dans la mesure où elle ne permet pas de contribuer à l'interprétation de l'analyse du dossier. L'idée est donc simplement de présenter les arguments justifiant cette conclusion. Le prérequis, déjà discuté, est l'existence d'un autre médicament ayant une indication relativement similaire à celle du BALVERSA : le PADCEV. Bien que l'indication soit relativement similaire, il existe des différences dans la formulation des traitements antérieurs. Une autre différence majeure réside dans le fait que le PADCEV

est indiqué chez tous les patients, pas uniquement ceux présentant des altérations génétiques du FGFR3.

Pourquoi une comparaison indirecte plutôt que directe ? Tout simplement parce qu'il y a eu un développement concomitant, avec des études débutant simultanément en 2018. L'étude pour BALVERSA est beaucoup plus longue, pour les raisons évoquées par Julien, notamment la nécessité de *screener* les patients, qui représentent environ 20 % des patients *screenés* présentant une altération FGFR3.

L'objectif de cette comparaison indirecte, à partir du moment où on a deux traitements qui sont disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique, c'est d'essayer d'estimer l'efficacité et le profil de toxicité de l'un par rapport à l'autre, à savoir de l'erdafitinib par rapport à l'enfortumab vedotin.

Les données disponibles pour cette comparaison indirecte proviennent de l'essai THOR, un essai contrôlé, randomisé, de supériorité, multicentrique, en ouvert, pour lequel on dispose des données individuelles, contrairement à l'essai pour l'enfortumab vedotin, pour lequel on ne dispose que des données agrégées. En l'occurrence il s'agit de l'essai EV-301, qui est également un essai contrôlé, randomisé, de supériorité, multicentrique, en ouvert. Le choix du caractère ouvert de ces essais peut être regretté, est souvent choisi quand il n'y a pas de placebo, mais cela introduit un risque de biais, et notamment un risque de surestimation de l'efficacité du traitement étudié.

Autre point important est que ces deux essais cliniques disposent d'un comparateur commun : la chimiothérapie, laissée à la discrétion de l'investigateur dans les deux essais THOR et EV-301. Cela permet de réaliser une comparaison indirecte dite ancrée grâce à ce comparateur commun.

Ensuite des conditions de validité doivent être respectées pour que la comparaison indirecte soit interprétable. Il faut une cohérence à la fois dans les critères d'inclusion et de non-inclusion, dans le choix du comparateur et dans la manière d'évaluer les critères de jugement, qui vont ensuite être comparés dans le cadre de la comparaison indirecte.

Majoritairement, ces deux essais ont des critères d'inclusion qui se superposent, bien qu'il soit difficile de les relier en raison de descriptions différentes, notamment pour celles relatives aux traitements antérieurs. Dans les grandes lignes, les critères d'inclusions et de non-inclusions se superposent. Les principales différences concernent notamment les traitements antérieurs : pour l'essai THOR, limitation aux patients ayant reçu au maximum deux lignes de traitement systémique, il n'y avait pas cette limite dans l'essai EV-301. Par contre il y avait une limite sur les chimiothérapies à base de sels de platine. Dans l'essai sur l'enfortumab vedotin, tous les patients devaient avoir reçu une chimiothérapie à base de platine. Il y a aussi une différence sur l'ECOG : les patients ECOG 2 sont acceptés dans l'essai THOR, alors qu'on s'arrête à ECOG 1 dans l'essai EV-301.

Il y a deux autres différences dans les critères d'inclusion qui sont liées à la fois aux mécanismes d'action et aux effets indésirables de l'erdafitinib, c'est-à-dire le fait que les

patients doivent présenter l'altération génétique du FGFR3 et qu'ils doivent avoir une phosphatémie qui ne dépasse pas la limite supérieure normale de la phosphatémie.

Concernant le comparateur commun, il s'agissait de vinflunine et docetaxel dans l'essai THOR, tandis que le paclitaxel était également possible dans l'essai EV-301. Julien pourra confirmer si cela a un impact modéré ou peu important. J'ai tendance à considérer que cela a un effet relativement peu important. Sur vinflunine-docetaxel, ils étaient utilisés dans les mêmes conditions et avec les mêmes doses, évidemment.

Ensuite, concernant les critères de jugement, on retrouvait l'OS, la PFS et l'évaluation des événements indésirables. Il y a des petites différences dans la manière de recueillir ces critères de jugement. Pour la PFS, il y avait une imagerie toutes les 6 semaines versus 3 semaines dans l'essai EV-301. Évidemment, plus on espace les imageries, plus la progression est susceptible d'être tardive. Cela peut donc induire des biais. Sur l'évaluation des événements indésirables, c'était recueilli par le patient pour l'essai THOR et recueilli par les investigateurs pour l'essai EV-301. Ce sont tout de même des petites différences sur les critères de jugement.

Les autres conditions de validité des comparaisons indirectes, c'est la nécessité, lorsque c'est une comparaison dite ancree, de prendre en compte l'ensemble des modificateurs d'effets. Pour prendre en compte l'ensemble de ces modificateurs d'effets, il faut déjà les identifier, les connaître. Pour cela, dans le rapport qui vous est fourni, l'identification de ces modificateurs d'effets a été faite par une revue de la littérature et via avis d'experts. Ce n'est pas la méthode qui nous permet de garantir une exhaustivité des différents modificateurs d'effets. De toute façon, même si cette liste avait été exhaustive, c'est bien d'indiquer que tous n'ont pas été pris en compte, parce que c'est ce que l'on rencontre souvent dans les comparaisons indirectes. Tous ces critères ne sont pas disponibles dans l'un ou l'autre des deux essais, ce qui empêche d'ajuster sur ces modificateurs d'effets.

Sur la partie appariement, ils ont fait deux étapes. Une première étape consistait à exclure les patients dont ils avaient les données individuelles. Les patients de l'essai de THOR n'auraient pas pu être inclus dans l'essai EV-301 étant donné une restriction sur les critères d'inclusion. Ils ont enlevé les patients ECOG 2. Ils ont enlevé les patients qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie à base de platine. Enfin, ils ont enlevé les patients qui avaient reçu plus de deux chimiothérapies antérieures.

Ensuite, une fois qu'ils ont essayé d'harmoniser les critères d'inclusion, ils ont cherché à harmoniser cette fois sur les différentes covariables, en équilibrant ces différentes covariables pour rendre comparables l'essai THOR à l'essai EV-301. À l'issue de cette étape de pondération, on voit que la taille de l'échantillon diminue, je ne dirais pas d'une manière importante, mais cela montre qu'il y a effectivement des patients de l'essai THOR qui n'auraient pas été inclus dans l'essai EV-301.

Passons aux résultats sur la survie globale et la survie sans progression, ce sont les *hazard ratios* qui sont présentés ici. Ce qu'il faut retenir, c'est le dernier *hazard ratio* qui est celui qui est sur la population *matchée* pour les modificateurs d'effets de traitement. Ce que l'on voit, c'est qu'il y a un *hazard ratio* qui est très proche de 1, mais avec un intervalle de crédibilité qui est extrêmement large, puisque finalement, l'essai THOR n'a plus qu'une centaine de

patients qui permettent de faire la comparaison. C'est exactement pareil pour la PFS. On a des résultats non significatifs qui ne permettent pas de montrer que l'un serait plus efficace que l'autre, et avec un intervalle de crédibilité qui est très large.

Voilà, ce qu'il faut conclure sur la MAIC, c'est que vraiment l'un des principaux problèmes, c'est lié au fait que cela permet d'estimer l'effet moyen du traitement chez les patients du groupe contrôle. En l'occurrence, le groupe contrôle c'est des *all-comers*, contrairement aux patients du groupe de l'essai THOR. Après, on a les limites classiques de ces MAIC. Il n'y a pas d'enregistrement a priori, on n'est pas dans une démarche hypothético-déductive. On n'est pas en capacité de prendre en compte l'ensemble des modificateurs d'effets de traitement. On a une population qui s'est réduite de manière importante dans l'essai THOR. On a les résultats non significatifs qui ne doivent pas être interprétés comme une équivalence entre ces deux traitements.

Je ne sais pas si vous avez des questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Clara. Je vois que Jean-Christophe a une question.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'en ai plusieurs. Je ne vois pas d'autres mains levées. Michel, tu permets que j'en pose plusieurs ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui. Vas-y.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci. Je me pose la question de la réalité de l'effet. Au vu de tout ce qui a été avancé, et arrêtez-moi si je dis des bêtises, quand on a une analyse intermédiaire qui est faite, quand on répète l'analyse après actualisation, ce n'est pas un risque de faux positif qu'on encourt c'est de constater que les courbes se rejoignent. C'est ce que nous apprennent les papiers de méta-recherche. Autrement dit, il y a une surestimation de l'effet traitement lors de l'analyse intermédiaire, après, on observe l'effet vrai. Confirmez-vous ce point ? Je ne parle pas de cette étude en particulier parce qu'on ne pourra pas avoir les données, vous l'avez dit. Mais êtes-vous d'accord avec moi pour dire que cette analyse intermédiaire, globalement, statistiquement, est possiblement associée à une surestimation ?

M. PERON.- Je laisse Clara répondre, je pense.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, c'est un reproche qui est généralement fait aux analyses intermédiaires. Après, dire en méta-recherche sur quel type de données ça a été confirmé, je ne sais pas.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je pense qu'ils faisaient des analyses intermédiaires versus... Parce qu'habituellement, l'industriel ou l'académie produit évidemment les courbes actualisées. Tout le monde se pose la question de savoir ce qui se passe, donc ils comparent la taille d'effet, étude par étude.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a plein de papiers qui le montrent. C'est un fait assez connu. C'est même pour cela qu'en cancérologie, comme le disait Julien, il est préconisé de présenter des résultats actualisés à plus long terme. En effet, on sait qu'en se basant sur

des résultats trop précoces, on a habituellement tendance à surestimer l'effet du traitement, oui.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci de cette confirmation. J'avais une question sur les 18 patients qui n'ont pas reçu de traitement dans le bras contrôle. J'imagine la réponse, vous en avez parlé, mais ont-ils fait une analyse, je n'ai pas le terme exact, une analyse en scénario hypothétique, analyse de sensibilité, en imputant des événements en défaveur de l'hypothèse testée chez ces 18 patients ?

M. PERON.- Oui, c'était l'analyse de sensibilité qui a été présentée où, effectivement, le résultat est modifié avec une *p-value* qui n'atteint pas, dans ce cas, le seuil de significativité statistique. C'est une analyse exploratoire, mais comme tu le vois, c'est à 0,0109, là où, comme c'est une analyse intermédiaire, il aurait fallu atteindre 0,0108.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Cette analyse intermédiaire ne prend pas en compte tous les patients. Elle concerne uniquement ceux qui ont reçu au moins une dose de traitement, mais n'est toujours pas basée sur l'ITT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce n'est pas l'ITT, c'est la population *safety* pour cette population.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais savoir si le FGFR3 était un facteur pronostic dans le cancer urothélial. Bien sûr, cela ne joue pas dans une étude comparative, mais cela joue si l'on veut comparer aux résultats obtenus sur des cohortes plus larges.

M. PERON.- Non, ce n'est pas un facteur pronostic utilisé.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais il a été testé en tant que facteur pronostic. Pour l'instant, c'est vraiment restreint au développement de...

M. PERON.- Tu poses la bonne question. C'est vrai qu'il n'est pas étudié ni décrit comme facteur pronostic. Très honnêtement, je ne sais pas si une grosse étude de cohorte a recherché ça, je n'en ai pas connaissance. Ce n'est pas un facteur pronostic connu, ni positif, ni négatif. Quand on regarde les courbes de survie sans progression et de survie globale de ces patients en deuxième ligne, cela ressemble tout de même un peu à ce que l'on s'attendrait à voir, c'est-à-dire des mauvais pronostics.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci à vous. Je crois qu'il faut qu'on s'arrête là parce qu'il est déjà 15 heures. On va demander à Julien maintenant de se déconnecter puisque c'est notre rapporteur extérieur.

(Dr Julien Péron quitte la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Avant de voter, tu veux faire un commentaire complémentaire, Jean-Christophe ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je n'ai pas eu la réponse à ma question. L'analyse de sensibilité qu'on a eue c'était quoi, exactement ? Ce n'était pas une hypothèse de scénario du pire ou de scénario hypothétique ? Non, c'était simplement une autre population, simplement ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'analyse de sensibilité que j'avais présentée, il s'agissait juste d'une autre population, tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On pourrait avoir des résultats encore plus défavorables si l'on imputait des événements en défaveur de l'hypothèse testée sur les 18 patients qui n'ont pas reçu de traitement dans le groupe bras-contrôle. Cela pourrait être encore pire que ça.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mona, dernière question.

Une intervenante, Mona.- Ce n'est pas une question. Je voulais juste apporter peut-être une réponse à la question posée sur les censures concernant les 18 patients qui n'ont pas reçu le traitement. On a pu avoir les résultats de survie chez 8 patients parmi ces 18 dans le bras contrôle, et le seul patient qui n'a pas reçu le traitement dans le bras BALVERSA. Les résultats ont été rassurants, dans le même ordre que l'analyse de survie initiale. Ce qui a été fait au niveau de l'EMA, c'est une comparaison des caractéristiques des patients qui ont reçu le traitement et de ceux qui n'ont pas pu être traités. On a remarqué qu'il n'y a pas de différence inquiétante.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Une question à Clara avant de voter définitivement. Faut-il que nous votions dans un périmètre plus restreint, qui est celui décrit dans l'autre population, c'est-à-dire celle des patients de PADCEV, à savoir des patients qui ont reçu un inhibiteur de PD-1 et une chimiothérapie ? Ou considère-t-on l'indication telle qu'elle est présentée, c'est-à-dire des patients qui ont précédemment reçu au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Franchement, étant donné la modification sur la stratégie thérapeutique, c'est dur de répondre finalement. Parce qu'allons-nous avoir des patients maintenant qui vont avoir un PD-1 en première ligne et une chimiothérapie à base de platine en seconde ligne ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux répondre partiellement à cette question, la preuve a été apportée chez des patients qui ont été traités par l'ancienne stratégie. L'ancienne stratégie était à base de sels de platine. On a donc tout intérêt à la faire figurer. Ça correspond exactement au profil des patients de l'étude.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est 90 % qui avaient reçu une chimiothérapie à base de platine. Je suis d'accord avec toi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va voter dans ce périmètre et on fera un SMR miroir. Dans la discussion que nous avons eue en bureau, on évoquait un SMR important, une ASMR IV versus le comparateur de l'étude et un SMR miroir.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- En miroir dans quoi ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour ceux qui n'ont pas reçu en première ligne de chimiothérapie et de PD-L1. Je vous propose de voter ISP, SMR, ASMR et miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, il y a 20 voix contre l'ISP et 1 abstention. Pour le SMR, 17 voix pour important, 3 voix pour modéré, et 1 abstention. Pour le niveau d'ASMR, 20 voix pour le niveau IV et une abstention. Pour le SMR miroir, 20 voix pour insuffisant et 1 abstention.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste préciser quelque chose concernant les recommandations particulières. Êtes-vous d'accord pour ce dossier de demander un suivi renforcé de la tolérance pour cette spécialité et également des données actualisées à plus long terme pour l'étude ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- S'il y en a effectivement oui, bien sûr.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour la tolérance, c'est important parce que quand on voit le nombre de modifications de doses et d'interruptions de traitement, il faut voir si cela se passe aussi bien hors du cadre de l'essai clinique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Génie.

M. MAURA, CNAM.- Juste pour comprendre on n'en a pas parlé, mais c'est un produit qui sera en comprimés, donc oral, donc susceptible d'arriver en ville, le secteur, ce sera ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ils ont demandé une inscription en ville également dans ce dossier.

M. MAURA, CNAM.- Ce n'était pas clair dans le PIC. Par conséquent, on demande le statut de médicament d'exception.

La deuxième chose, c'est qu'on a encore, comme c'était le cas pour d'autres dossiers auparavant, la possibilité d'avoir un test compagnon puisque dans l'indication, on parle de mutation FGFR3. On sait si le laboratoire dépose en même temps une demande pour...

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je n'ai pas compris pourquoi.

M. MAURA, CNAM.- En pratique, ne serait-ce que pour prescrire dans l'AMM, si je comprends bien, mais je n'ai pas beaucoup d'expérience avec cela, il faut tout de même qu'à côté, on puisse faire ce genre de tests, non ? En plus, notre expert nous indique que c'est un facteur prédictif peu connu. Là, je ne comprends pas.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est fait pour les analyses moléculaires. C'est-à-dire sur les biopsies, il y a une analyse moléculaire de l'ensemble des gènes assez souvent qui

est faite, ou au moins des petits panels qui sont faits pour caractériser la tumeur. Ceux qui ont une mutation FGFR3, on le saura à ce moment-là.

M. MAURA, CNAM.- C'est donc déjà inclus dans le panel, et c'est remboursé en pratique ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne fais pas d'urologie, mais en général, quand c'est une anomalie moléculaire comme là, ce n'est pas comme les tests compagnons pour le statut PD-L1 pour l'immuno, par exemple, qui est quelque chose qu'on va faire en plus.

M. MAURA, CNAM.- Ou dMMR qu'on a vus précédemment.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour les dMMR, je ne crois pas qu'il y ait de tests compagnons non plus, c'est pareil, c'est de l'immuno et de l'analyse moléculaire, c'est routinier.

M. MAURA, CNAM.- Ce sera fait en routine ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour les dMMR, mais pour FGFR3, probablement pas.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'imagine que cela dépend un peu où on est suivi.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il faut s'assurer qu'il y a une équité d'accès sur ces tests compagnons et qu'il y ait une demande de débit si c'est fait en ville. Si c'est fait à l'hôpital, cela fait des grands panels ou des moyens panels qui sont hors GHS et cela crée une iniquité d'accès sur ce genre de traitement derrière. Géric Maura a raison, il faut effectivement s'assurer que le laboratoire puisse faire cette demande.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Charlotte.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je passe la parole à Alexandre.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Géric, c'est une très bonne question. Effectivement, dans nos recommandations, on demande au laboratoire de soumettre une annexe quand, dans le libellé de l'AMM, il fait référence à une mutation particulière qu'il faut rechercher. Dans le cas précis, l'annexe n'a pas été fournie. Quand l'annexe est fournie, c'est le service d'évaluation des actes qui prend le relais en parallèle de l'évaluation du médicament pour s'assurer, soit d'une part qu'il y a une évaluation qui est faite ou qui va être faite, que l'altération est éventuellement déjà prise en charge ou pas, et si ce n'est pas le cas. L'annexe est fournie par le laboratoire et l'évaluation est faite par le service des actes de manière concomitante ou séquentielle.

M. MAURA, CNAM.- Merci pour ces réponses.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Mais là, nous sommes en train de regarder, justement, parce qu'il n'y avait pas les informations.

M. MAURA, CNAM. - Je vous laisse voir ça, et je vois pour le statut de médicament d'exception.
Merci beaucoup.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

agrégées, 11

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