



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 janvier 2025

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. Examen - Post-AMM – Première demande - TIBSOVO 250 mg - cholangiocarcinome (ivosidénib) (CT AP-438) - LES LABORATOIRES SERVIER

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à TIBSOVO qui va nous être présenté par la chef de projet avec Hugues et Ariane comme rapporteurs. Ariane n'est pas là, on a son rapport. Hugues présentera les deux rapports.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour ce dossier, Monsieur Attali ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'accès précoce post-AMM de la spécialité de TIBSOVO à base d'ivosidénib, un traitement per os inhibiteur de l'enzyme IDH1. C'est un médicament qui a une AMM depuis mai 2023 en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traité avec au moins une ligne de traitement systémique, donc un positionnement en deuxième ligne et plus.

Il est à noter deux éléments. Cette spécialité est disponible en accès précoce depuis décembre 2022 dans une sous-population, chez les patients ayant un score ECOG 0 ou 1 et en progression, après deux lignes de traitement pour la maladie non résécable et/ou métastatique sur avis d'une RCP. Un droit commun a été également voté en décembre 2023 en deuxième ligne et plus, spécifiquement chez les patients inéligibles à un traitement par FOLFOX, avec un SMR modéré, une ASMR IV dans la stratégie et une absence d'ISP.

Aujourd'hui, nous voyons TIBSOVO en accès précoce dans l'indication suivante : accès précoce en deuxième ligne chez les patients inéligibles au FOLFOX qui complèterait, selon les revendications du laboratoire, l'accès précoce en cours en troisième ligne et plus. Je laisse Hugues revenir sur la stratégie thérapeutique. Nous sommes en deuxième ligne de traitement. Le choix du traitement repose, d'après les recommandations françaises du TNCD de 2023, sur la présence d'une altération moléculaire ciblable et sur le score ECOG des patients.

À l'appui de cette demande d'élargissement d'accès précoce, aucune nouvelle donnée n'a été fournie depuis les examens précédents d'accès précoce et de droit commun qui ont eu lieu en décembre 2023.

Nous avons l'étude ClarIDHy de phase III, une étude comparative ratio 2:1 en double aveugle comparative, donc versus placebo. 187 patients avaient reçu une ou deux lignes de traitement préalable, nous sommes dans l'indication de l'AMM, pour moitié en deuxième ligne et pour moitié en troisième ligne. Nous avons un critère de jugement principal qui était la survie sans progression. Une supériorité a été démontrée versus placebo avec un HR à 0,37, une médiane de survie sans progression de 2,7 mois dans le groupe ivosidénib versus 1,4 mois dans le groupe placebo. Il est à noter que 70 % des patients ont réalisé un switch en cours d'étude vers le groupe ivosidénib.

Le premier critère de jugement secondaire était la survie globale qui est revenue non significative. Le laboratoire avait fourni une analyse de sensibilité pour prendre en compte ces

switchs, mais du fait de limites méthodologiques, ils n'ont pas pu permettre de conclure. La qualité de vie était exploratoire et en termes de tolérance, on retrouve un profil avec de la fatigue, baisse d'appétit, toux, nausées et vomissements, des EI de grade III et plus pour un patient sur deux dans le groupe expérimental environ. Il est à noter 6 décès dans le groupe expérimental ivosidénib suite à un EI. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement. Nous avons un cas d'obstruction intestinale, pneumonie, deux cas de sepsis, une encéphalopathie hépatique, une embolie pulmonaire. Un effet indésirable d'intérêt particulier a été identifié dans le plan de gestion de risque, à savoir l'allongement de l'espace QT.

Des comparaisons indirectes versus les protocoles FOLFOX et FOLFIRI avaient été fournies lors de l'examen initial de l'accès précoce pré-AMM en 2022, mais n'avaient pas pu être retenues du fait d'hypothèses posées difficilement vérifiables.

Je vous rappelle, puisque nous avons vu TIBSOVO en décembre dernier dans le cadre du renouvellement de l'accès précoce en troisième ligne, que nous avons quelques données d'utilisation issues du PUT-RD : 80 patients inclus, 25 patients considérés comme exposés au traitement, 9 cas de progression de la maladie. Les données de qualité de vie sont trop parcellaires pour pouvoir les interpréter.

Cela me permet de vous proposer, dans le cas où l'accès précoce sera accepté, que le PUT-RD qui serait fait pour cette deuxième ligne de traitement soit unique avec le PUT en cours en troisième ligne de traitement et plus, donc d'aligner la même collecte donnée en termes d'efficacité et de qualité de vie. Même si on est ici dans un accès précoce post-AMM où la collecte est allégée, dans un souci de simplification, on vous propose, si l'AP est acceptée, de faire un PUT unique.

Je laisse la parole à Hugues Bondon. Nous n'avons pas eu de contribution patient, merci.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT. - Bonjour à tous. C'est un dossier relativement simple. Comme cela a été dit, c'est un médicament pour lequel on a donné déjà un accès précoce dans une indication restreinte, restreinte à la demande du laboratoire. C'était un accès précoce pré-AMM. On est dans le cadre d'un renouvellement de l'accès précoce, mais en post-AMM, puisqu'on a vu ce dossier en droit commun avec une indication plus large. Pour ce renouvellement d'accès précoce, il paraît tout à fait logique d'aligner le périmètre sur celui du droit commun.

Je vais revenir très rapidement sur les données. On est dans le cadre d'une pathologie qui est le cancer des voies biliaires non résécables ou métastatiques, une pathologie extrêmement grave, notamment puisqu'on est dans les signes avancés, dans les essais thérapeutiques, dans cette pathologie chez des patients suffisamment *fit* pour entrer dans des essais thérapeutiques, l'espérance de vie est régulièrement inférieure à un an, donc une pathologie indiscutablement grave.

Quelle est la stratégie thérapeutique dans cette pathologie, au-delà de la première ligne qui est une association de chimiothérapie et d'immunothérapie ? En deuxième ligne, on a un essai thérapeutique avec une chimiothérapie par FOLFOX, la seule thérapeutique en deuxième ligne

dans le cancer des voies biliaires qui a pu démontrer un bénéfice clinique, c'est-à-dire un bénéfice en survie globale, certes modeste, mais c'est le seul traitement pour lequel il existe des données en termes de survie globale parfaitement démontrées. Au-delà de cette deuxième ligne, en troisième ligne, il n'y a pas de référence.

Il est important de comprendre, dans le cancer des voies biliaires comme dans beaucoup d'autres cancers actuellement, qu'on recherche et on retrouve des altérations moléculaires ciblables, un certain nombre d'altérations, LGFR2 notamment, ou, pour ce qui concerne le TIBSOVO, la mutation du gène IDH1.

Actuellement, les sociétés savantes, que ce soit le TNCD ou l'ESMO, recommandent, en deuxième ligne, lorsqu'on retrouve une altération moléculaire ciblable, de privilégier un traitement antagoniste de cette mutation, comme le TIBSOVO dans la mutation IDH1, tout en sachant qu'il n'y a actuellement aucune démonstration, dans aucune de ces altérations moléculaires, d'un bénéfice clinique pertinent, sauf peut-être dans le cas qui nous intéresse.

Dans la plupart des essais ou la quasi-totalité des essais dont on dispose pour ces altérations moléculaires dans le cadre des cancers des voies biliaires en deuxième ligne, ce sont des essais de phase I ou des phases I-II non comparatives, dont le bénéfice est fondé essentiellement sur des taux de réponse jugés supérieurs aux taux historiques obtenus, notamment avec le FOLFOX dont on a parlé. Il n'y a aucune comparaison directe à ce traitement, ni aucune comparaison directe à une autre chimiothérapie, par exemple au choix de l'investigateur, comme c'est fait en pratique clinique.

Pour ce qui concerne le TIBSOVO, les choses sont un petit peu différentes. On avait été sensible sur le fait que sur des populations relativement rares, alors que les concurrents disaient qu'une étude comparative était difficilement réalisable du fait de cette rareté, on dispose d'un essai comparatif, randomisé, robuste, bien fait sur des critères d'évaluation pertinents, dont la survie sans progression et la survie globale.

L'étude qui supporte les revendications du TIBSOVO avait été faite sur une population qui incluait des patients au-delà de la première ligne, c'est-à-dire des patients soit en deuxième ligne ou des patients en troisième ligne. Ces patients étaient répartis pour moitié dans l'étude. Les résultats en sous-groupes, dans chacune de ces sous-populations, sont superposables à ceux qu'on observe en population globale. On peut considérer que, très vraisemblablement, le bénéfice est équivalent en deuxième ligne et troisième ligne.

Le bénéfice est clairement démontré en ce qui concerne la survie sans progression, même s'il reste modeste. Il est statistiquement significatif. En revanche, cela ne sort pas en survie globale. En survie globale, il y a une différence de bénéfice, certes non significative, mais une différence de survie de l'ordre de trois mois en médiane, ce qui est très important dans cette pathologie où la survie se compte en une poignée de mois. Même si la chose n'est pas démontrée, il y a tout de même un pari qu'on peut faire en faveur d'un bénéfice potentiel, d'autant qu'il y a eu 70 % de switch dans l'étude, ce qui sans doute pénalise la possibilité de mettre en évidence un bénéfice en survie globale.

Pour le premier passage, pour l'accès précoce, ce qui était revendiqué pour la troisième ligne

ne posait pas de problème dans la mesure où en troisième ligne, il n'y a pas de comparateur pertinent, il n'y a aucune recommandation. Si on fait des chimiothérapies où chacun fait sa sauce avec des patients suffisamment *fit*, il n'y a absolument aucune recommandation et aucun comparateur qui puisse être pertinent, ni aucun traitement approprié. Donc là, ça ne posait pas de problème.

Le problème se pose pour la deuxième ligne revendiquée actuellement dans la mesure où il existe un comparateur et un traitement approprié, qui est la chimiothérapie par FOLFOX, versus laquelle le traitement par TIBSOVO n'est pas comparé, puisque la comparaison a été faite entre *best supportive care*.

Nous avons considéré, malgré les recommandations des sociétés savantes, de privilégier les altérations ciblables quand c'était possible. Nous avons considéré que le FOLFOX restait le seul traitement pour lequel un bénéfice clinique en survie globale avait été clairement défini et qu'il restait la référence auxquelles les autres traitements de deuxième ligne devaient se comparer. De ce fait, nous avons restreint, pour le droit commun, la deuxième ligne aux patients qui n'étaient pas éligibles au FOLFOX. C'est ce qui a été retenu pour la demande d'extension de l'accès précoce à la deuxième ligne.

Pour moi, les données cliniques sont superposables à celles du droit commun. Je pense que cette revendication est parfaitement logique. Je suis tout à fait favorable au renouvellement de l'accès précoce en incluant la deuxième ligne chez les patients éligibles au FOLFOX. Je ne sais pas si la chef de projet va en parler, mais on a discuté aussi de ce point avec Ariane Mallat qui partage tout à fait ce point de vue.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour compléter notre discussion, vous proposiez également de conserver la mention de SCOR ECOG 0 ou 1, même en cas de deuxième ligne inéligible au FOLFOX.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- En revanche, de ne plus faire avis de la mention d'une RCP. Je pense que ça n'a pas lieu d'être. Tous les patients passent en RCP pour toutes les pathologies cancéreuses en France, donc cette mention est futile.

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

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Sur la PFS, j'ai l'impression que les risques ne sont pas proportionnels, que l'effet est retardé. Tu n'en as pas tellement parlé. L'effet est confirmé.

Sur la survie, même si la démonstration n'est pas faite statistiquement, ce que je trouve encourageant, c'est que l'effet observé est très proche de l'effet (coupure micro). C'est un HR à 0,67 contre 0,69, donc c'est plutôt encourageant. En revanche, ce que tu as dit sur les différences de médiane me semble plus problématique. Si tu regardes les courbes, la différence d'un mois en médiane est très imprécise, dans la mesure où il y a plein de censures. Quand je regarde la courbe, je trouve que c'est mal quantifié, dans la différence de survie, d'utiliser des différences de médiane, j'ai encore l'occasion de le dire.

Enfin, ce n'est pas significatif en survie, mais je pense que le laboratoire ne s'est pas donné les moyens de le démontrer. Je ne sais pas si vous avez vu, mais dans le calcul d'effectifs, ils ont

fait un calcul de puissance sur ce critère secondaire hiérarchisé. Ils avaient une puissance pour démontrer un effet à 0,67 de 64 %, ce qui est très faible, des puissances inférieures à 80 %. On ne se donne pas vraiment les moyens, en termes de données, de démontrer ce bénéfice si tant est qu'il existe. Ce sont ces deux points que je voulais revoir avec vous.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Je crois qu'on est d'accord sur ce point. Dans l'accès précoce, il y a une notion de pari sur le caractère innovant. Même si la démonstration n'est pas statistiquement significative, on a un faisceau d'arguments pour penser que ce traitement apporte vraisemblablement un plus aux patients.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui est dommage, c'est qu'ils n'ont pas prévu d'inclure un peu plus. Ils auraient pu inclure plus les malades.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Encore une fois, c'est une pathologie rare. Les IDH1, c'est 10-15 % des adénocarcinomes des voies biliaires. J'ai oublié de le dire, mais la population de ces études est une population occidentale, ce qui est très important pour la transposabilité parce que les résultats obtenus en population orientale ne sont pas forcément les mêmes. Ce cancer est d'une prévalence beaucoup plus faible chez nous, donc ça reste une pathologie rare. C'est pour souligner la vertu du laboratoire d'avoir fait un bon essai comparatif de phase III, même avec ses limites. Je pense qu'on peut retenir la rareté sur les difficultés à mener une démonstration définitive.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais dire que c'est une puissance très faible, assez inhabituelle, de se dire que si cette différence existe, je ne vais l'observer que dans deux cas sur trois dans la cible.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- J'ai une question toujours par rapport à la manière dont l'indication sollicitée en accès précoce est libellée. On comprend assez bien pourquoi le laboratoire cible les populations inéligibles à FOLFOX. J'ai une remarque et une question. La remarque, sauf erreur, il n'y a pas de données spécifiques à cette population dans l'étude aux patients inéligibles au FOLFOX, ce que l'on peut regretter.

La question : est-ce qu'on arrive aujourd'hui à définir l'inéligibilité au FOLFOX ? Est-ce qu'il y a beaucoup de patients qui seraient dans ce cas-là ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Sur la première question, le laboratoire s'est calé sur notre droit commun. C'est d'ailleurs une jurisprudence avec tous les autres médicaments qui ciblaient une altération moléculaire dans cette pathologie. On s'est tout le temps référé à l'inéligibilité au FOLFOX en considérant que cela reste une référence dans la mesure où la démonstration d'un bénéfice en survie était établie. Je pense que le laboratoire s'est calqué sur le droit commun pour le revendiquer.

Effectivement, il n'y a pas d'étude dans cette population spécifique. *A priori*, le FOLFOX est une chimiothérapie cytotoxique et, *a priori* encore, ce n'est pas démontré, il n'y a pas de raison que cela interfère avec les différentes altérations moléculaires que l'on peut cibler. C'est vrai qu'il n'y a pas de démonstration spécifique dans cette population.

Ensuite, est-ce qu'il y a des populations que l'on peut clairement définir comme étant

inéligibles au FOLFOX ? On y a réfléchi. Effectivement, il y a des populations qui peuvent clairement entrer dans ce cadre, notamment les patients qui ont une neuropathie préalable avant l'introduction du traitement, les patients qui ont eu des cytopénies réfractaires lors de la chimiothérapie de première ligne. Il y a encore deux autres cas de figure qu'on avait mis en évidence qui m'échappent pour l'instant. En tout cas, on peut la définir de façon précise, cette population.

Peut-être que le chef de projet voudrait intervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je rajoute l'existence d'une neurotoxicité parce qu'on ne peut pas mettre en route l'oxaliplatine et le déficit en DPD. On avait évoqué le taux de plaquettes aussi.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Les cytopénies.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sont toutes les contre-indications pour l'utilisation du 5-FU ou de l'oxaliplatine qui sont référencées dans les RCP de chaque produit. Je parle de l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je voulais poser une question à l'ensemble de la communauté des oncologues concernant l'affirmation de Hugues, considérant que chaque fois qu'il y a un changement de ligne, les patients passent en RCP ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Oui.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je n'étais pas sûr, mais tant mieux.

M. le P^r COCHAT, Président.- Catherine.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- Pour le déficit en DPD, il y a un test compagnon, il est obligatoire de le faire, qui est validé pour rechercher le déficit dans cette enzyme parce que les patients peuvent décéder si on leur donne du 5- fluorouracile dans le cadre de ce déficit. Ils sont donc complètement contre-indiqués au 5- fluorouracile.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- C'est clairement l'une des non-éligibilités au FOLFOX, du fait que dans le FOLFOX, il y a de l'oxaliplatine et du 5-FU.

M. le P^r COCHAT, Président.- Lequel test a été vu récemment par la HAS.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Oui, c'est routinier maintenant. C'est obligatoire, comme l'a dit Catherine.

M. le P^r COCHAT, Président.- Marina.

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Je voulais juste dire qu'en oncologie thoracique, je ne suis pas certaine que dans tous les centres, on passe tous les patients, à chaque changement de ligne, en RCP. On a des référentiels, notamment le référentiel oral qui est très

bien fait, où c'est assez standardisé, c'est assez clair. Par contre, souvent, oui, chez les patients chez qui on a un projet d'inclusion dans un essai clinique ou chez qui on veut faire des explorations complémentaires, notamment de (inaudible) chez les patients non-fumeurs. Oui, mais ce n'est pas systématique. Cela dépend peut-être de la cohorte de la survie en question. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. Je propose qu'on passe au vote, pour ou contre, puis on reviendra sur le vote si on était contre.

Madame la chef de projet va préciser les ECOG. On est obligé de rester sur les ECOG 0 ou 1.

Une chef de projet, pour la HAS.- On vous propose l'indication suivante pour le vote : traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 ayant un score ECOG 0 ou 1, qui ont progressé après une ligne de traitement systémique et non éligible à une chimiothérapie par FOLFOX, qui correspond à une deuxième ligne de traitement en complément de l'accès précoce en cours en troisième ligne et plus.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- On vote pour ou contre l'autorisation d'accès précoce

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien.