HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

pemigatinib

PEMAZYRE 4, 5 mg - 9 mg - 13 mg, comprimés

Première évaluation

L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique en l'état actuel des données.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations nationales du TNCD (Thésaurus National de Cancérologie Digestive), au stade métastatique cholangiocarcinome intrahépatique, le traitement de première ligne est une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine. En France, le protocole GEMOX est aussi utilisé dans

cette situation. Chez les patients relevant d'une 2ème ligne de traitement systémique, le protocole FOLFOX est une option thérapeutique.

Place de PEMAZYRE (pemigatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- les données limitées d'efficacité disponibles reposant sur les résultats d'une étude de phase II non comparative, alors qu'une comparaison à la chimiothérapie par FOLFOX était possible en deuxième ligne,

- les événements indésirables fréquents, sévères et pour certains inhabituels (troubles du métabolisme du phosphore, décollements rétiniens),

La Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, PEMAZYRE est une option de traitement uniquement pour les patients ayant un cholangiocarcinome intrahépatique avec fusion ou réarrangement de FGFR2 à partir de la deuxième ligne et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. Dans ce contexte, un schéma allégé de chimiothérapie tels que le protocole LV5FU2 demeure également comme autre option thérapeutique.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Pemazyre est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure.
SMR	**FAIBLE** dans le sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le reste de la population de l'AMM.
ASMR	◗ **Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission :** **Prenant en compte :** **- les données d'une cohorte parmi 3 dans une étude de phase II non comparative alors qu'une comparaison à la chimiothérapie par FOLFOX était possible lors de la réalisation de l'étude,** **- le besoin médical partiellement couvert dans le champ de l'indication mais à moindre degré en cas de non-éligibilité au protocole FOLFOX,** **- le surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 59,8% et celle des EI graves de 40,2%. Par ailleurs, la survenue de décollement séreux rétinien et d'hyperphosphatémie ont été identifiés comme risques importants dans le Plan de Gestion des Risques,** **La Commission de la Transparence considère que PEMAZYRE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du sous-groupe des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.** ◗ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu au remboursement :** **Sans objet.**
ISP	**PEMAZYRE (pemigatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Considérant :** **- les données limitées d'efficacité disponibles reposant sur les résultats d'une étude de phase II non comparative, alors qu'une comparaison à la chimiothérapie par FOLFOX était possible en deuxième ligne,** **- les événements indésirables fréquents, sévères et pour certains inhabituels (troubles du métabolisme du phosphore, décollements rétiniens),** **La Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, PEMAZYRE (pemigatinib) est une option de traitement uniquement pour les patients ayant un cholangiocarcinome intrahépatique avec fusion ou réarrangement du gène du FGFR2 à partir de la deuxième ligne et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. Dans ce contexte, un schéma allégé de chimiothérapie tels que le protocole LV5FU2 demeure également comme autre option thérapeutique.**
Population cible	**Au maximum 100 patients par an.**

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de PEMAZYRE (pemigatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Pemazyre est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure ».

Le pemigatinib est un inhibiteur de kinases de FGFR1, 2 et 3. Les fusions/réarrangements du FGFR2 sont de puissants facteurs oncogéniques et constituent l'altération du FGFR la plus fréquente survenant, presque exclusivement, dans 10% à 16% des cholangiocarcinomes intrahépatiques.

PEMAZYRE a obtenu le 26 mars 2021 une AMM conditionnelle. Dans le cadre de cette AMM, le laboratoire s'est engagé à :

Description	**Date**
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Pemazyre chez les adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), récidivant ou réfractaire après au moins une ligne de traitement systémique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude FIGHT-202 (INCB 54828-202), une étude de phase 2 portant sur l'efficacité et l'innocuité du pemigatinib chez les adultes atteints de cholangiocarcinome avancé / métastatique ou chirurgicalement non résécable, y compris les translocations de FGFR2 qui ont échoué aux précédents traitements.	Décembre 2021
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Pemazyre chez les adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) récidivant ou réfractaire après au moins une ligne de traitement systémique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de FIGHT-302 (INCB 54828-302), une étude **de phase 3 comparant** l'efficacité et la tolérance du **pemigatinib par rapport à la gemcitabine associée à la chimiothérapie** avec la cisplatine chez les adultes atteints de cholangiocarcinome non résécable ou métastatique avec réarrangement du FGFR2.	**Décembre 2026**

Auparavant, le pemigatinib a fait l'objet d'une ATU nominative depuis le 10 juillet 2020 pour 5 patients (au 18/02/2021). Une ATU de cohorte a été accordée le 4/3/2021 par l'ANSM avec le libellé suivant superposable à celui de l'AMM : "Pemigatinib est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui sont en rechute ou réfractaires après au moins une ligne de traitement systémique.

02 INDICATION

« PEMAZYRE est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être é débuté par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires.

La présence d'une fusion du gène FGFR2 doit être confirmée par un test de diagnostic approprié sur un échantillon tumoral avant l'initiation du traitement par Pemazyre.

Posologie

La dose recommandée est de 13,5 mg de pemigatinib une fois par jour pendant 14 jours, suivie de 7 jours d'arrêt du traitement.

Si une dose de pemigatinib est oubliée dans les 4 heures ou plus ou si des vomissements surviennent après la prise d'une dose, il ne faut pas administrer de dose supplémentaire et il faut reprendre le traitement avec la dose suivante prévue.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient ne présente pas de signes de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.

Chez tous les patients, un régime pauvre en phosphates doit être instauré lorsque le taux de phosphates sériques est > 5,5 mg/dl et l'ajout d'un traitement réduisant les phosphates doit être envisagé lorsque le taux est > 7 mg/dl. La dose du traitement réduisant les phosphates doit être ajustée jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à < 7 mg/dl. Une hyperphosphatémie prolongée peut provoquer une précipitation de cristaux de phosphates de calcium, qui peut conduire à une hypocalcémie, la minéralisation des tissus mous, des crampes musculaires, une activité convulsive, un allongement de l'intervalle QT et des arythmies (voir rubrique 4.4du RCP).

L'arrêt du traitement réduisant les phosphates et du régime visant à faire baisser le taux de phosphates doit être envisagé pendant les interruptions du traitement par Pemazyre ou si le taux de phosphates sériques se trouve en dessous des valeurs normales. Une hypophosphatémie sévère peut se manifester par une confusion, des convulsions, signes neurologiques focaux, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse et une anémie hémolytique (voir rubrique 4.4).

Ajustement de la dose en raison d'une interaction médicamenteuse

Utilisation concomitante du pemigatinib et des inhibiteurs puissants du CYP3A
Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 est nécessaire, la dose chez les patients prenant 13,5 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 9 mg une fois par jour et la dose chez les patients prenant 9 mg de pemigatinib une fois par jour doit être réduite à 4,5 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Prise en charge des toxicités
Des modifications de la dose ou l'interruption de l'administration doivent être envisagées pour la prise en charge des toxicités.

Les paliers de réductions de la dose du pemigatinib sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Paliers de réduction recommandée de la dose du pemigatinib

Dose	Paliers de réduction de la dose	
	Premier	Deuxième
13,5 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement	9 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement	4,5 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement

Le traitement doit être arrêté définitivement si le patient est incapable de tolérer 4,5 mg de pemigatinib une fois par jour.

Les modifications de la dose pour l'hyperphosphatémie sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Modifications de la dose pour l'hyperphosphatémie

Effet indésirable	Modification de la dose de pemigatinib
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	• Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle.
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	• Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle, un traitement réduisant les phosphates doit être initié, le taux de phosphates sériques doit être surveillé chaque semaine, la dose du traitement réduisant les phosphates doit être ajustée si nécessaire jusqu'à ce que le taux revienne à < 7 mg/dl. • Pemigatinib doit être interrompu si les taux ne reviennent pas à < 7 mg/dl dans les 2 semaines suivant le début d'un traitement réduisant les phosphates. Pemigatinib et le traitement réduisant les phosphates doivent être repris à la même dose lorsque le taux revient à < 7 mg/dl. • Si le taux de phosphates sériques revient à nouveau à > 7 mg/dl avec un traitement réduisant les phosphates, il faut réduire la dose de pemigatinib d'un palier.
> 10 mg/dl	• Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle, un traitement réduisant les phosphates doit être initié, le taux de phosphates sériques doit être surveillé chaque semaine et la dose du traitement réduisant les phosphates doit être ajustée si nécessaire jusqu'à ce que le taux revienne à < 7 mg/dl. • Pemigatinib doit être interrompu si les taux continuent à être > 10 mg/dl pendant 1 semaine. Pemigatinib et le traitement réduisant les phosphates doivent être repris au palier de dose plus faible lorsque le phosphate sérique est < 7 mg/dl. • Si le taux de phosphates sériques revient à nouveau à > 10 mg/dl après 2 réductions de dose, pemigatinib doit être définitivement arrêté.

Les modifications de la dose pour le décollement rétinien séreux sont indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Modifications de la dose pour un décollement séreux de la rétine

Effet indésirable	Modification de la dose de pemigatinib
Asymptomatique	• Pemigatinib doit être poursuivi à la dose actuelle. La surveillance doit être effectuée comme décrit à la rubrique 4.4.
Diminution modérée de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou plus ou ≤ 3 lignes de vision réduite par rapport au résultat de référence) ; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne.	• Pemigatinib doit être suspendu jusqu'à la résolution du problème. En cas d'amélioration lors d'un examen ultérieur, pemigatinib doit être repris au palier de dose inférieur suivant. • En cas de récidive, l'arrêt définitif du pemigatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.
Diminution marquée de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou > 3 lignes de vision réduite par rapport au résultat de référence jusqu'à 20/200) ; limitation des activités de la vie quotidienne.	• Pemigatinib doit être suspendu jusqu'à la résolution du problème. En cas d'amélioration lors d'un examen ultérieur, pemigatinib doit être repris à 2 paliers de dose inférieurs. • En cas de récidive, l'arrêt définitif du pemigatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.
Acuité visuelle inférieure à 20/200 dans l'œil atteint ; limitation des activités de la vie quotidienne	• Pemigatinib doit être suspendu jusqu'à la résolution du problème. En cas d'amélioration lors d'un examen ultérieur, pemigatinib doit être repris à 2 paliers de dose inférieurs. • En cas de récidive, l'arrêt définitif du pemigatinib doit être envisagé en fonction de l'état clinique.

04 BESOIN MEDICAL

Le cholangiocarcinome, ou cancer des voies biliaires, est une tumeur rare. Aux alentours de 2 000 personnes sont concernées chaque année en France. On distingue le cholangiocarcinome intra-hépatique, qui se révèle par une tumeur du foie, du cholangiocarcinome extra-hépatique. Ce dernier se manifeste par un rétrécissement de la voie biliaire. Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intra-hépatique[1].
Selon l'American Joint Committee on Cancer, le taux de survie à 5 ans est de 50 % pour le stade I, 30 % pour le stade II, 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV (Valle et al 2017). La majorité des patients atteints de cholangiocarcinome (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic, et le taux de récidive est élevé chez le faible nombre de patients pouvant subir une chirurgie potentiellement curative.

Au plan moléculaire, plusieurs altérations génomiques ont été observées dans ces cancers. Selon la localisation anatomique de la tumeur sur l'arbre biliaire, on distingue différents profils génomiques, certaines altérations ayant un tropisme pour une forme en particulier[2]. C'est le cas des fusions et réarrangements du gène du récepteur au facteur de croissance des fibroblastes de type 2 (FGFR2) retrouvés quasi-exclusivement dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques ou des mutations des gènes de l'isocitrate deshydrogénase 1 (IDH1) et 2 (IDH2) qui sont, elles aussi, retrouvées dans les CCA intra-hépatiques[3, 4].
Les fusions de FGFR2 sont rares, y compris au sein de la sous-population des cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Ainsi, une fusion de FGFR2 a été retrouvée chez 10,8%[5] et chez 12%[6] des patients, tous ayant un cholangiocarcinome intra-hépatique, dans deux larges séries distinctes de patients testés par séquençage à haut débit (populations hétérogènes mixant des patients ayant une maladie à un stade localisé et des patients à un stade avancé). Ces fréquences sont du même ordre de grandeur que celles rapportées (entre 5,5% et 13,6%) dans des séries plus petites et avec des techniques de détection variables (séquençage selon Sanger, hybridation in situ [FISH] ou NGS sur ADN) (14–17).
Des études rétrospectives ont montré que contrairement à la population générale atteinte d'un cholangiocarcinome, les altérations du FGFR (principalement des fusions FGFR2), surviennent plus fréquemment chez les femmes plus jeunes et semblent conférer un meilleur pronostic[7, 8].
Au stade métastatique, le traitement de première ligne est une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine. En France, le protocole GEMOX est aussi utilisé dans cette situation[9, 10]. Chez les patients relevant d'une 2ème ligne de traitement systémique, le protocole FOLFOX est une option thérapeutique.

---

[1] https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires
[2] Rizzo A, Ricci AD, Tober N, Nigro MC, Mosca M, Palloni A, et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. Anticancer Res. 2020 Jun;40(6):3013–30.
[3] Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):428–44
[4] Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. J Gastrointest Oncol. 2016 Oct;7(5):797–803.
[5] Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, Berger MF, Zehir A, Capanu M, et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. Clin Cancer Res. 2018 01;24(17):4154–61
[6] Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, Kelley RK, Wang K, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer. 2016 Dec 15;122(24):3838–47
[7] Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. Hum Pathol. 2014 Aug;45(8):1630–8.
[8] Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. PLoS ONE. 2014;9(12):e115383.
[9] Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. Cancer. 2015 Sep 15;121(18):3290–7
[10] Malka D, Bernardini D, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Coriat R, de Baère T, et al. "Cancer des voies Biliaires". Thésaurus National de Cancérologie Digestive. [Internet]. 2019. Available from: http://www.tncd.org

A noter que pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, les traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent également être discutés.
Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles notamment après échec d'une chimiothérapie à base de gemcitabine. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

A partir de la 2ème ligne de traitement, les protocoles de chimiothérapie notamment le FOLFOX (associant 5FU, acide folinique, oxaliplatine) sont utilisés indépendamment du profil génomique du cholangiocarcinome.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Non applicable

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les protocoles de chimiothérapie utilisés en 2ème ligne notamment le FOLFOX. Chez les patients non éligibles au FOLFOX, un schéma allégé de chimiothérapie tels que le protocole LV5FU2 demeure également comme autre option thérapeutique.
En 3ème ligne de traitement les alternatives disponibles ont un faible niveau de preuve.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM au Etats Unis

La FDA a octroyé une AMM à PEMAZYRE le 17 avril 2020, dans une indication similaire à l'AMM européenne : « treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement as detected by an FDA-approved test ».

Prise en charge dans l'Union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	oui	Périmètre de l'AMM
Allemagne		

Pays-Bas	En cours	NA
Belgique		
Espagne		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données disponibles à l'appui de la demande proviennent :
- d'une étude de phase II à trois cohortes, non comparative (étude FIGHT-202), ayant inclus la cohorte A qui a permis d'évaluer l'efficacité de PEMAZYRE dans l'indication de l'AMM ; elle sera analysée ci-après.
- d'une étude de phase I qui a permis de déterminer le schéma de dose de l'AMM. Du fait de son objectif, elle ne sera pas décrite dans ce document.
- d'une comparaison indirecte réalisée en utilisant les données de l'étude clinique ABC-06 (étude académique britannique ayant évalué le FOLFOX chez des patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé et relevant d'une 2ème ligne de traitement systémique) comme groupe contrôle, pour les besoins de l'évaluation du NICE. Ces données seront analysées dans le chapitre données d'utilisation.

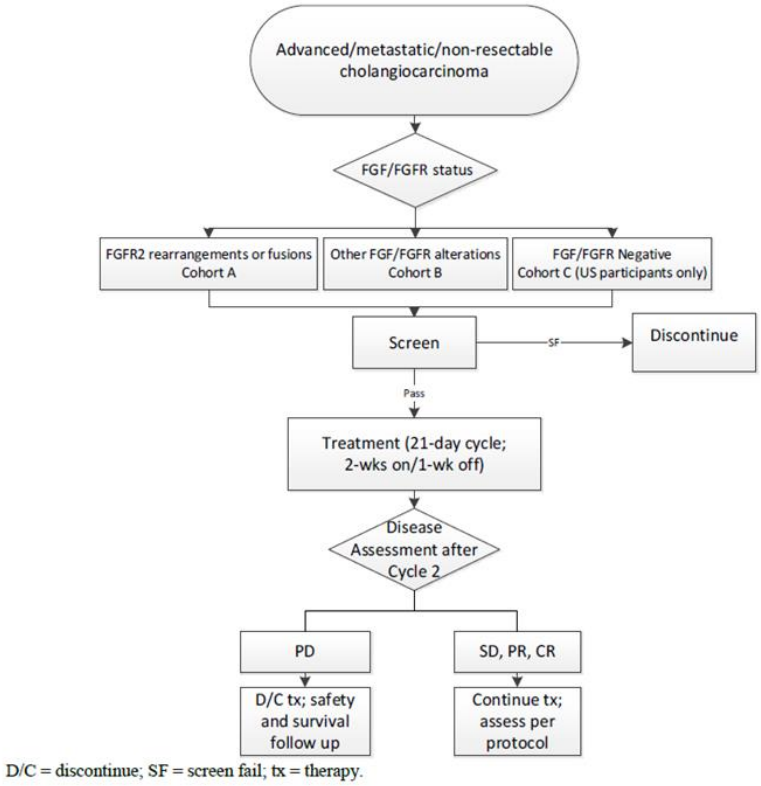
Le laboratoire n'a fourni aucune donnée issue de l'ATU.

07.1 Efficacité.

7.1.1 Etude FIGHT-202

Référence	FIGHT-202 (Abou-Alfa *et al.*, Lancet Oncol. 2020)[11]
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02924376
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de pemigatinib chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome non résécable ou à un stade avancé/métastatique présentant une fusion ou un réarrangement de *FGFR2* et en échec d'au moins un traitement antérieur
Type de l'étude	Etude de phase II, **non comparative**, multicentrique, multi-cohortes.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 16 janvier 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 22 mars 2019 Etude conduite dans 146 centres dans 12 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 9 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Adultes âgés d'au moins 18 ans - Cholangiocarcinome non résécable ou à un stade avancé/métastatique confirmé par cytologie ou histologie - Maladie mesurable radiologiquement selon les critères RECIST v1.1 - Documentation du statut du patient vis-à-vis d'une altération génomique de *FGF/FGFR* - Maladie ayant progressé antérieurement après au moins une ligne de traitement systémique - Echantillon tumoral archivé (prélèvements fixés dans le formol et inclus dans un bloc de paraffine ou environ 15 lames) ou accord du patient pour la réalisation d'une biopsie tumorale avant le traitement - Espérance de vie supérieure ou égale à 12 semaines

[11] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(5):671–84.

	- Statut de performance ECOG 0 à 2
Principaux critères de non-inclusion	- Traitement antérieur par un inhibiteur FGFR - Traitement par une autre molécule expérimentale quelle que soit la raison, ou un traitement médicamenteux anticancéreux reçu dans les 28 jours précédant la 1ère dose du médicament à l'étude. Les effets indésirables liés aux traitements reçus antérieurement devaient être revenus à un grade ≤ 1 ou à un niveau identique à celui avant le début de ces traitements - Métastases cérébrales ou du système nerveux central non traitées ou ayant progressé. Les patients ayant des métastases cérébrales précédemment traitées et cliniquement stables et qui ne recevaient pas de corticoïdes depuis au moins 4 semaines étaient éligibles - Bilan biologique anormal (bilirubine totale, ASAT – ALAT, clairance de la créatinine, phosphorémie, calcémie, kaliémie)
Schéma de l'étude	**Figure 1 Schéma de l'essai FIGHT-202**  D/C = discontinue; SF = screen fail; tx = therapy. *Source : Figure 1 du CSR page 22* Pré-sélection des patients : L'étude a été réalisée chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome non résécable ou à un stade avancé/métastatique et en échec d'au moins un traitement systémique. Selon leur statut génomique vis-à-vis de *FGF*/*FGFR*, les patients étaient assignés dans une des trois cohortes de l'étude : - **Cohorte A : patients ayant une fusion ou un réarrangement de *FGFR2* avec un partenaire de fusion documenté de façon centralisée ; 100 patients étaient à inclure** - Cohorte B : patients ayant un autre type d'anomalie moléculaire de *FGF*/*FGFR* ; 20 patients étaient à inclure - Cohorte C (uniquement ouverte aux US) : patients n'ayant pas d'anomalie moléculaire de *FGF*/*FGFR* ; 20 patients étaient à inclure Durée de traitement : les patients étaient traités de manière continue par cycles consécutifs de traitement de 21 jours. Les patients étaient autorisés à poursuivre

	l'administration par cycle de 21 jours jusqu'à une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable documentée Suivi de la tolérance : 30 jours (+5 jours) de suivi à partir de la dernière dose de traitement administrée Période de suivi : les patients étaient suivis toutes les 12 semaines pour la survie globale après progression documentée de la maladie. Les patients pour lesquels le traitement a été interrompu pour une raison autre que la progression de la maladie, étaient suivis pour le statut de leur maladie et évalués toutes les 9 semaines.
Traitements étudiés	Les patients des trois cohortes A, B et C, recevaient le traitement selon le même schéma posologique : Pemigatinib : 13,5 mg (dose d'instauration) par voie orale, par jour pendant 14 jours, suivi d'une période de 7 jours d'arrêt de traitement, chaque cycle de traitement durait 21 jours. Le traitement était pris immédiatement après le réveil ou alternativement après une période de 2 heures de jeûne. Après la prise, les patients devaient jeûner une heure. Modifications de dose Des interruptions ou des modifications de doses pouvaient être réalisées individuellement en cas de survenue de toxicités selon les recommandations du protocole.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal de l'étude était le **taux de réponse objective** (ORR) chez des patients ayant une fusion ou réarrangement de *FGFR2* détecté par analyse centralisée du laboratoire d'analyse génomique. L'ORR est défini comme la proportion de patients qui ont atteint une réponse complète (ou CR ; disparition de toutes les lésions cibles) ou une réponse partielle (ou PR ; diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles) selon les critères RECIST v1.1. La réponse clinique était déterminée par un comité de revue radiologique indépendant.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires de l'étude sont : - Efficacité évaluée par l'ORR chez les patients avec des anomalies *FGF*/*FGFR* autres qu'une fusion ou réarrangement de *FGFR2* [cohorte B] - Efficacité évaluée par l'ORR chez les patients présentant une anomalie *FGF*/*FGFR* quelle qu'elle soit [cohortes A et B] - Efficacité évaluée par l'ORR chez des sujets ne présentant pas d'anomalies *FGF*/*FGFR* [cohorte C, aux US seulement] - Efficacité évaluée par la survie sans progression (ou PFS ; défini comme le temps entre la première dose et la progression de la maladie ou le décès) [Toutes cohortes] - Efficacité évaluée par la durée de la réponse (ou DOR ; défini comme le temps entre la date de CR ou PR jusqu'à la progression de la maladie) [Toutes cohortes] - Efficacité évaluée par le taux de contrôle de la maladie (ou DCR = CR + PR + maladie stable [SD]) [Toutes cohortes] - Efficacité évaluée par la Survie globale (ou OS ; défini comme le temps entre la première dose et le décès) [Toutes cohortes] - Sécurité et tolérance évaluées par les effets indésirables (fréquence, durée et gravité) [Toutes cohortes]

	- Pharmacocinétique de population [Toutes cohortes] Les analyses exploratoires comportent : - une caractérisation de la tumeur et des prélèvements sanguins à l'inclusion et durant le traitement, associés à une réponse, une résistance ou à une toxicité, incluant l'analyse de marqueurs plasmatiques et les caractéristiques des cellules tumorales et sanguines - une comparaison des résultats des analyses génomiques réalisées localement et de façon centralisée - une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire EORTC QLQ-C30 et le questionnaire EORTC QLQ-BIL21 (le questionnaire BIL21 est seulement administré chez les patients inclus aux US, UK, Italie, Allemagne et Corée)
Taille de l'échantillon	Environ 100 patients avec une translocation de *FGFR2* documentée par le laboratoire central étaient prévus au protocole pour l'analyse finale du critère de jugement principal, l'ORR. Sous l'hypothèse d'un ORR à 33 % pour le pemigatinib chez ces patients, une taille d'échantillon de 100 patients offrait une probabilité supérieure à 95% d'avoir un IC 95% avec une limite inférieure de 15%, en anticipant 10 % de perdus de vue. Jusqu'à 20 patients devaient être inclus dans la cohorte B et dans la cohorte C respectivement, ce qui permettait avec une probabilité > 80 % qu'il y ait au moins 4 répondeurs dans chacune de ces cohortes, si l'ORR était à 30 %.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse du critère de jugement principal devait être réalisée chez les patients de la cohorte A ayant reçu au moins une dose de pemigatinib. Les patients ne disposant pas suffisamment de données à l'inclusion ou pendant l'étude pour l'évaluation de leur réponse devaient être inclus dans le dénominateur pour le calcul de l'ORR. Les intervalles de confiance à 95 % devaient être calculés en utilisant la méthode exacte de la distribution binomiale. Une analyse de futilité dans la cohorte A était prévue au protocole, avant l'amendement 5, après qu'environ 25 patients aient été inclus et disposaient d'au moins une évaluation de leur tumeur ou qu'ils aient arrêté définitivement le pemigatinib. Des analyses en sous-groupes pour le critère de jugement principal étaient prévues, sans contrôle du risque alpha : - Catégorie d'âge - Sexe - Région géographique - Statut de performance ECOG à la baseline - Présence de métastases - Nombre de lignes antérieures de traitement - Traitement antérieur par un sel de platine - Niveau d'altération de la fonction rénale - Niveau d'altération de la fonction hépatique Principaux amendements au protocole - Amendement 1 (14/09/2016) - Amendement 2 (05/12/2016) - Amendement 3 (18/01/2017) - Amendement 4 (21/03/2017) - Amendement 5 (03/10/2017) Augmentation du nombre total de patients de 100 à 140 ; le nombre de patients devant être inclus dans la cohorte A a été augmenté de 60 à 100. La probabilité de montrer une réponse a été élevée de 80 % à 95 %, suite à l'augmentation du nombre de patients dans la cohorte A. Ce changement a été fait pour assurer une meilleure robustesse des données d'efficacité. - Amendement 6 (15/02/2018)

	- Amendement 7 (02/04/2020)

Résultats :

Effectifs

L'étude a inclus 145 patients qui ont été assignés à l'une des trois cohortes selon le statut tumoral vis-à-vis de FGF/FGFR défini par le laboratoire centralisé d'analyse génomique :

- 107 patients avec un réarrangement ou une fusion de FGFR2 (cohorte A),
- 20 patients avec un autre type d'altération FGF/FGFR (cohorte B)
- 18 patients dont la tumeur est négative pour les altérations de FGF/FGFR (cohorte C).

L'AMM a été fondée sur les résultats de la cohorte A (porteurs d'une fusion ou un réarrangement de FGFR2). Seuls les critères de jugement mesurés dans cette cohorte sont présentés.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients de la cohorte A, porteurs d'une fusion ou réarrangement de FGFR2, avaient quasi-exclusivement un cholangiocarcinome intra-hépatique (105/107 soit 98,1%), une maladie diagnostiquée depuis 1,28 année en médiane, des métastases chez 82,2%.
Avant l'inclusion, ils avaient reçu une ligne de traitement systémique pour 60,7% des patients, 2 lignes pour 27,1% ou 3 lignes et plus pour 12,1%. Parmi les traitements antérieurs, 101 patients (94,4%) avaient reçu un sel de platine dont 41 patients (38,3%) avaient reçu de l'oxaliplatine. En outre, les patients avaient été opérés de leur cancer pour 35,5%.

Dans la cohorte A, une fusion ou un réarrangement de FGFR2 a été détecté de façon centralisée chez tous les patients (n = 107).

Critère de jugement principal : taux de réponse objective évalué par un comité de relecture indépendant (CRI)

A l'issu d'un suivi médian de 15,44 mois (7,0 – 24,7), le taux de réponse objective confirmée a été de 35,5% (IC95% : 26,50 – 45). Parmi les patients répondeurs, 3 patients (2,8 %) ont eu une réponse complète (RC) et 35 patients (32,7 %) une réponse partielle (RP).

Résultats sur les critères secondaires :

- la durée médiane de réponse a été de 7,49 mois (IC95% : 5,65 – 14,49) chez les 38 patients ayant eu une réponse,
- la médiane de survie sans progression a été de 6,93 mois (IC95% : 6,18 – 9,59).
- la médiane de survie globale n'était pas atteinte (37,4% des patients étaient décédés).

A noter que les patients ayant des métastases cérébrales non traitées ou en progression n'ont pas été autorisées dans l'étude. Par conséquent, l'efficacité dans cette population n'a pas été évaluée.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie était évaluée de façon exploratoire dans l'étude FIGHT-202 non comparative par deux questionnaires : EORTC QLQ-C30 et QLQ-BIL2. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être retenue.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Dans la cohorte A, l'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 59,8% dont les plus fréquents (>5%) : hypophosphatémie (12,1%), stomatite (7,5%), arthralgie (6,5%) et érythrodysesthésie palmo-plantaire (5,6%).
Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 4,7% des patients.
La fréquence des EI graves a été de 40,2% dont les plus fréquents (>2%) : fièvre (4,7%), douleurs abdominales (3,7%), cholangite (3,7%) et cholangite infectieuse (2,8%).

Selon le rapport européen d'évaluation, les incertitudes les plus importantes sur la toxicité du pémigatinib (PEMAZYRE) sont liées au risque de décollement séreux de la rétine et d'hyperphosphatémie (également confirmés lors d'études non cliniques). Le décollement séreux de la rétine a été classé comme un risque potentiel important dans le plan de gestion des risques. Cependant, la gravité du risque tel que rapporté semble avoir été sous-estimée et il n'y a pas suffisamment d'informations sur l'issue, la récurrence, la stratégie de prise en charge ou l'efficacité des mesures préventives proposées pour cet événement. En effet, cet événement semblait être asymptomatique ou léger, de sorte que les premiers signes et symptômes qui pourraient alerter du développement de cet événement sont inconnus. Des événements oculaires supplémentaires ont également été rapportés à une fréquence relativement élevée dont les conséquences à long terme n'ont pas été caractérisées. La sécheresse oculaire pendant le traitement par pémigatinib constitue un risque important de survenue d'infections du système oculaire, qui était un événement indésirable fréquemment rapporté. Une toxicité oculaire a également été identifiée dans des études non cliniques. Les résultats ne semblent pas être réversibles et aucune marge de sécurité n'a été présentée par le laboratoire. Le mécanisme sous-jacent peu clair aux changements observés soulève cependant des incertitudes sur les risques cliniques à court et à long terme.
L'hyperphosphatémie a été incluse comme risque potentiel important dans le PGR. Une hyperphosphatémie peut être attendue avec l'utilisation du pemigatinib en raison de son effet pharmacologique d'inhibition du FGFR. Cependant, l'effet opposé (hypophosphatémie) a été rapporté avec une fréquence et une gravité qui sont plus élevées. L'efficacité des actions de gestion et des mesures de prévention est remise en cause. De plus, des lacunes ont été constatées remettant également en question les fréquences signalées pour ce type d'événement. Des valeurs de laboratoire anormales pour le calcium, la vitamine D, le sodium (hyponatrémie) et la PTH ont également été signalées et des incohérences dans les fréquences de notification ont également été trouvées qui nécessitent une justification supplémentaire ou même une réanalyse. Les conséquences cliniques de ce dérèglement métabolique à court et à long terme sont encore inconnues.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PEMAZYRE (pemigatinib) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Décollement séreux rétinien - Hyperphosphatémie
Risques importants potentiels	- Toxicité embryo-fœtale - Atteinte rénale aiguë
Informations manquantes	- Néant

7.3.3 Données issues des PSUR

Non applicable.

7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperphosphatémie (60,5 %), l'alopécie (49,7 %), la diarrhée (46,9 %), la toxicité unguéale (44,9 %), la fatigue (43,5 %), les nausées (41,5 %), la dysgueusie (40,8 %), la stomatite (37,4 %), la constipation (36,7 %), la sécheresse de

la bouche (34,0 %), la sécheresse oculaire (27,9 %), l'arthralgie (25,9 %), l'hypophosphatémie (23,1 %), la sécheresse cutanée (21,8 %) et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (16,3 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'hyponatrémie (2,0 %) et l'augmentation de la créatinine sanguine (1,4 %). Aucun effet indésirable grave n'a entraîné une réduction de la dose du pemigatinib. Un effet indésirable grave d'hyponatrémie (0.7 %) a entrainé l'interruption du traitement. Un effet indésirable grave d'augmentation de la créatinine sanguine (0,7 %) a conduit à un arrêt du pemigatinib.

Les effets indésirables oculaires graves étaient le décollement de la rétine (0,7 %), la neuropathie optique ischémique non artéritique (0,7 %) et l'occlusion de l'artère de la rétine (0,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 4. Les catégories de fréquence sont : très fréquent (≥ 1/10) et fréquent (≥ 1/100, < 1/10). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables observés dans l'étude FIGHT-202 – fréquence rapportée par incidence des événements apparus sous traitement

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyponatrémie, hyperphosphatémie[a], hypophosphatémie[b]
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie
Affections oculaires	Très fréquent	Sécheresse oculaire
	Fréquent	Décollement séreux de la rétine[c], kératite ponctuée, vision floue, trichiasis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, stomatite, diarrhée, constipation, sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire, toxicité unguéale[d], alopécie, sécheresse de la peau
	Fréquent	Pilosité anormale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
Investigations	Très fréquent	Créatinine sanguine augmentée

[a] Comprend l'hyperphosphatémie et l'augmentation du phosphore dans le sang
[b] Comprend l'hypophosphatémie et la diminution du phosphore dans le sang
[c] Comprend le décollement séreux de la rétine, le décollement de la rétine, le décollement de l'épithélium pigmenté de la rétine, l'épaississement de la rétine, la présence de liquide sous-rétinien, les plis choriorétiniens, la cicatrice choriorétinienne et la maculopathie. Voir ci-dessous « *Décollement séreux* de la rétine ».
[d] Comprend la toxicité unguéale, les troubles unguéaux, la déoloration unguéale, la dystrophie unguéale, l'hypertrophie unguéale, la formation de stries sur les ongles, l'infection unguéale, l'onychalgie, l'onychoclasie, l'oncholyse, l'onychomadèse, l'onychomycose et la périonyxis

Description de certains effets indésirables

Hyperphosphatémie

Une hyperphosphatémie a été signalée chez 60,5 % de tous les patients traités par pemigatinib. Une hyperphosphatémie supérieure à 7 mg/dl et 10 mg/dl a été rapportée respectivement chez 27 % et 0 % des patients. L'hyperphosphatémie se développe généralement dans les 15 premiers jours.

Aucune des réactions n'a été de grades ≥ 3, grave ou n'a conduit à l'arrêt du traitement par pemigatinib. Une interruption du traitement est survenue chez 1,4 % des patients et une réduction de la dose chez 0,7 % des patients. Ces résultats suggèrent que le régime alimentaire visant à réduire le taux des phosphates et/ou l'administration d'un traitement réduisant les phosphates en même temps que l'arrêt du traitement pendant une semaine ont été des stratégies efficaces pour la prise en charge de cet effet cible du pemigatinib.

Des recommandations pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie sont fournies dans les rubriques 4.2 et 4.4.

Décollement séreux de la rétine
Des décollements séreux de la rétine sont survenus chez 4,8 % de tous les patients traités par pemigatinib. Ces effets étaient généralement de grade 1 ou 2 (3,4 %) en termes de gravité ; les effets de grades ≥ 3 et les effets graves comprenaient un décollement de la rétine chez 1 patient (0,7 %). Deux effets indésirables de décollement de la rétine (0,7 %) et de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (0,7 %) ont conduit à l'interruption du traitement. Aucun de ces effets n'a conduit à une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

Des recommandations pour la prise en charge du décollement séreux de la rétine sont fournies aux rubriques 4.2 et 4.4. du RCP »

07.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a soumis dans son dossier les données d'une comparaison indirecte ajustée par appariement de type MAIC (matching adjusted indirect comparison) entre les données de l'étude pivot FIGHT-202 et celles de l'étude ABC-06. L'étude clinique ABC 06 est une étude randomisée de phase III, multicentrique, ouverte, ayant comparé des soins de support actifs (ASC) seuls au protocole mFOLFOX+ASC, chez des patients ayant un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé/métastatique et ayant été préalablement traités par un doublet de chimiothérapie cisplatine / gemcitabine. Les patients inclus dans l'essai ABC-06 n'étaient pas sélectionnés sur une altération moléculaire en particulier et, sur la base des données disponibles à ce jour, il n'est pas connu si certains d'entre eux avaient une fusion ou un réarrangement de FGFR2.

De nombreuses remarques sont à noter :
- le suivi n'était pas similaire entre les études, avec une médiane rapportée de suivi de 15 mois dans l'étude FIGHT-202 contre 22 mois dans l'étude ABC-06.
- Ici, la comparaison indirecte est ≪ non ancrée ≫, car on compare A d'un côté, B de l'autre, sans bras comparatif commun entre les études. Ce type de MAIC repose sur des hypothèses plus fortes pour être valides. En effet, l'absence de comparateur commun rend impossible la prise en compte de différences entre groupes de traitement sur les facteurs de confusion ou d'interaction qui ne soient pas expliquées par les celles observées sur les facteurs pronostiques de ces essais. De plus, il est nécessaire de disposer d'estimation précise de l'effet étudié, avec ajustement sur tous les facteurs de confusion et pronostiques possibles, pour éviter tout biais de confusion résiduel lié à des différences non observées. Seuls l'âge, le sexe, le % ECOG 0-1 et l'albuminémie ont été pris en compte comme facteurs de confusion.
- Enfin, contrairement à la pondération traditionnelle du score de propension, la disponibilité de données agrégées uniquement pour l'étude comparative dans la MAIC (ainsi, il n'a pas été possible de procéder à un appariement sur le statut du *FGFR2* ou le sous-type de cancer des voies biliaires) empêche l'utilisation des méthodes existantes pour vérifier l'ajustement et la calibration du modèle de score de propension.

En conclusion, on peut retenir que ces méthodes de comparaison indirecte non ancrées sont sujettes à de nombreuses sources de biais liées à la non prise en compte de facteurs de confusion ou d'interaction, notamment la forme de cholangiocarcinome de l'étude FIGHT-202 (intra-hépatique avec fusion/réarrangement FGFR2, qui pourrait être de meilleur pronostic), ou avec déséquilibres résiduels, notamment quand les effectifs sont faibles, ce qui semble le cas ici.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription pemigatinib (PEMAZYRE) sur les listes sécurité sociale et collectivités est fondée sur les résultats de l'étude de phase II FIGHT-202, non comparative ayant évalué l'effet du

pemigatinib dans 3 cohortes de patients prétraités pour un cholangiocarcinome localement avancé/métastatique ou chirurgicalement non résécable.
L'étude a inclus 145 patients qui ont été assignés à l'une des trois cohortes selon le statut tumoral vis-à-vis de FGF/FGFR défini par le laboratoire centralisé d'analyse génomique :
- 107 patients avec un réarrangement ou une fusion de FGFR2 (cohorte A),
- 20 patients avec un autre type d'altération FGF/FGFR (cohorte B)
- 18 patients dont la tumeur est négative pour les altérations de FGF/FGFR (cohorte C).

L'AMM actuelle a retenu les résultats de la cohorte A (porteurs d'une fusion ou un réarrangement de FGFR2). Seuls les critères de jugement évalués dans cette cohorte sont présentés.

Les patients ont reçu pemigatinib (PEMAZYRE) par cycles de 21 jours comprenant une dose orale de 13,5 mg une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours d'arrêt du traitement. Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective et la durée de la réponse, tels que déterminés par le comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1.

Les patients de la cohorte A, porteurs d'une fusion ou réarrangement de FGFR2, avaient quasi-exclusivement un cholangiocarcinome intra-hépatique (105/107 soit 98,1%), une maladie diagnostiquée depuis 1,28 année en médiane et des métastases chez 82,2%.
Avant leur inclusion, ils avaient reçu une ligne de traitement systémique pour 60,7% (n=65) des patients d'entre-eux, 2 lignes pour 27,1% (n=29) ou 3 lignes et plus pour 12,1% (n=13). Parmi les traitements antérieurs, 101 patients (94,4%) avaient reçu un sel de platine dont 41 patients (38,3%) avaient reçu de l'oxaliplatine. En outre, les patients avaient été opérés de leur cancer pour 35,5%.

Dans la cohorte A, une fusion ou un réarrangement de FGFR2 a été détecté de façon centralisée chez tous les patients (n = 107).

Efficacité (dont qualité de vie)
A l'issu d'un suivi médian de 15,44 mois (7,0 – 24,7), le taux de réponse objective confirmée (critère de jugement principal) a été de 35,5% (IC95% : 26,50 – 45). Parmi les patients répondeurs, 3 patients (2,8%) ont eu une réponse complète (RC) et 35 patients (32,7%) une réponse partielle (RP).
La durée médiane de réponse a été de 7,49 mois (IC95% : 5,65 – 14,49) chez les 38 patients ayant eu une réponse,
La médiane de survie sans progression a été de 6,93 mois (IC95% : 6,18 – 9,59).
La médiane de survie globale n'était pas atteinte (37,4% des patients étaient décédés).
A noter que les patients ayant des métastases cérébrales non traitées ou en progression n'ont pas été autorisées dans l'étude. Par conséquent, l'efficacité dans cette population n'a pas été évaluée.
Aucune donnée démonstrative sur la qualité de vie n'est disponible à ce jour.

Tolérance
L'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 59,8% et celle des EI graves de 40,2%. Les toxicités préoccupantes selon le rapport européen d'évaluation sont le risque de décollement séreux de la rétine et l'hyperphosphatémie.

Discussion
L'AMM conditionnelle attribuée à PEMAZYRE (pemigatinib) dans le traitement du cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique, s'appuie sur les données d'une cohorte parmi 3 dans une étude de phase II non comparative. Elle a montré un effet du pemigatinib sur le taux de réponse objective (réponses partielles et complètes) de 35,5%, principalement une réponse partielle (32,7%) avec une durée de réponse de 7,49 mois. Néanmoins, dans le contexte d'un essai à un seul bras, il parait difficile de préciser l'effet clinique propre au traitement et celui du pronostic favorable éventuellement rapporté chez les patients ayant des altérations génétiques du FGFR2. Il convient aussi de prendre

en compte l'absence d'évaluation de son efficacité chez les patients ayant des métastases cérébrales non traitées ou en progression.
Par ailleurs, la mise en évidence d'une fusion ou d'un réarrangement FGFR2 (notamment possible par NGS sur ARN) se pose tant que la détection de cette altération moléculaire n'est pas recherchée en routine en France.
Le profil de toxicité du pemigatinib a été marqué notamment par la fréquence des événements indésirables (EI) graves notés chez 40,2% des patients et celle des EI de grades ≥3 dans 59,8% des cas. La survenue de décollement séreux rétinien et d'hyperphosphatémie ont été identifiés comme risques importants dans le Plan de Gestion des Risques.

Faute de comparaison aux alternatives disponibles notamment le protocole de chimiothérapie par FOLFOX chez les patients en échec à une première ligne de traitement et considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude fournie, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité reste à établir dans l'attente des résultats de l'étude de phase III demandée dans le cadre de cette AMM conditionnelle (mais le plan de développement prévoit que cette étude concernera la première ligne et pas la deuxième et sera donc comparé à un schéma gemcitabine/sels de platine et ne répondra donc pas aux questionnements actuels) et aucun impact sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré .
En conséquence, la Commission considère que PEMAZYRE (pemigatinib) n'apporte pas en l'état actuel des données de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande : Cholangiocarcinome

Nom de l'étude	schéma de l'étude	Disponibilité des données
FIGHT-302 NCT03656536	Essai de phase III, en ouvert, randomisé, contrôlé, évaluant l'efficacité et la tolérance de pemigatinib *versus* chimiothérapie (gemcitabine+cisplatine) en 1ère ligne dans le traitement des patients atteints de cholangiocarcinome non résécable ou métastatique avec réarrangement du *FGFR2*	Q3 2025

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	schéma de l'étude	Disponibilité des données
Carcinome urothélial		
FIGHT-201 NCT02872714	Essai de phase II, en ouvert, simple bras, évaluant l'efficacité et la tolérance du pemigatinib chez des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique ou non résécable porteur d'altérations *FGF/FGFR*	Q2 2021
FIGHT-205 NCT04003610	Essai de phase II, en ouvert, randomisé, évaluant l'efficacité et la tolérance du pemigatinib plus pembrolizumab *versus* pemigatinib seul *versus* traitement standard (chimiothérapie ou pembrolizumab) en 1ère intention dans le traitement des patients atteints de carcinome urothélial métastatique ou non résécable et exprimant une mutation ou réarrangement *FGFR3* et inéligibles au cisplatine	Q4 2022
Néoplasmes myéloïdes/lymphoïdes		

FIGHT-203 NCT03011372	Essai de phase II, en ouvert, monothérapie, évaluant l'efficacité et la tolérance du pemigatinib chez des patients atteints de néoplasmes myéloïdes/lymphoïdes avec réarrangement du *FGFR1*	Q3 2021
Tumeurs solides (essai-basket)		
FIGHT-207 NCT03822117	Essai de phase II, en ouvert, simple bras, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du pemigatinib chez les patients atteints de tumeurs malignes solides localement avancées/métastatiques ou chirurgicalement non résécables, précédemment traités et présentant des mutations ou translocations *FGFR*	Q4 2021
FIGHT-208 NCT04003623	Essai de phase II, en ouvert, simple bras, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du pemigatinib chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancées/métastatiques ou non résécables, précédemment traités et présentant des mutations ou translocations *FGFR*	Q4 2021

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Au stade métastatique, le traitement de première ligne du cholangiocarcinome intrahépatique est une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine. En France, le protocole GEMOX est aussi utilisé dans cette situation[10,12]. Chez les patients relevant d'une 2ème ligne de traitement systémique, le protocole FOLFOX est une option thérapeutique.

Place de PEMAZYRE dans la stratégie thérapeutique :
Considérant :
- **les données limitées d'efficacité disponibles reposant sur les résultats d'une étude de phase II non comparative, alors qu'une comparaison à la chimiothérapie par FOLFOX était possible en deuxième ligne,**
- **les événements indésirables fréquents, sévères et pour certains inhabituels (troubles du métabolisme du phosphore, décollements rétiniens),**

La Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, PEMAZYRE (pemigatinib) est une option de traitement uniquement pour les patients ayant un cholangiocarcinome intrahépatique avec fusion ou réarrangement de FGFR2 à partir de la deuxième ligne et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. Dans ce contexte, un schéma allégé de chimiothérapie tels que le protocole LV5FU2 demeure également comme autre option thérapeutique.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

◗ Le cholangiocarcinome est une maladie grave ;
◗ La spécialité PEMAZYRE est un médicament spécifique à visée curative.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables faible du fait de l'absence de comparaison aux alternatives disponibles notamment le protocole de chimiothérapie par FOFLFOX chez les patients en échec à

[12] Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. Cancer. 2015 Sep 15;121(18):3290–7

une première ligne de traitement et le surcroît de toxicité surcroît notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 notée 59,8% des patients et celle des EI graves dans 40,2% des cas. Par ailleurs, la survenue de décollement séreux rétinien et d'hyperphosphatémie ont été identifiés comme risques importants dans le Plan de Gestion des Risques ;
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses (Cf. chapitre Médicaments de comparaison ;
◗ PEMAZYRE (pemigatinib) est un traitement de 2ème ligne et plus pour un sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique, non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence (incidence de près de 2000 cas par an)
- du besoin partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié
    - pas d'impact supplémentaire sur la morbidité en l'état actuel des données. L'impact sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré,
    - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

PEMAZYRE (pemigatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEMAZYRE (pemigatinib) est :

- **FAIBLE dans le sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique, non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.**

- **INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le reste de la population de l'AMM**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

◗ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

◗ **Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission :**

Prenant en compte :

- les données d'une cohorte parmi 3 dans une étude de phase II non comparative alors qu'une comparaison à la chimiothérapie par FOLFOX était possible lors de la réalisation de l'étude,

- le besoin médical partiellement couvert dans le champ de l'indication mais à moindre degré en cas de non-éligibilité au protocole FOLFOX,

- **le surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 59,8% et celle des EI graves de 40,2%. Par ailleurs, la survenue de décollement séreux rétinien et d'hyperphosphatémie ont été identifiés comme risques importants dans le Plan de Gestion des Risques,**

La Commission de la Transparence considère que PEMAZYRE (pemigatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du sous-groupe des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

- **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu au remboursement : sans objet.**

09.3 Population cible

La population cible de PEMAZYRE (pemigatinib) est définie uniquement dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission de la Transparence. Elle correspond aux patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* et en échec d'un traitement systémique de 1ère ligne et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques représentent environ 40% des cholangiocarcinomes selon une ré-analyse récente des cas enregistrés dans le registre spécialisé des cancers digestifs du Calvados entre 2000 et 2012[13]. Avec une incidence brute de 2,45 / 100 000 chez l'homme et 1,54 / 100 000 chez la femme sur la période 2006-2012, appliquée à la population française (données INSEE[14]), le nombre de cholangiocarcinomes intra-hépatiques est estimé à 1 328 cas (794 chez l'homme et 534 chez la femme).

Une analyse de la base PMSI identifie 1 825 nouveaux patients annuels (3650 patients sur 2014 et 2015) avec un code diagnostique de cholangiocarcinome intra-hépatique. Ces résultats, bien qu'issus de bases médico-administratives et non de registres, sont cohérents avec les estimations épidémiologiques ci-dessus (qui reposent sur des taux d'incidence brute observée entre 2006 et 2012) en tenant compte de l'augmentation de l'incidence des cholangiocarcinomes intra-hépatiques et avec une couverture nationale.

Ainsi, le nombre de cholangiocarcinomes intrahépatiques peut s'estimer dans une fourchette allant de 1 328 à 1 825 nouveaux cas par an.

Environ 80%[15, 16] des cholangiocarcinomes intra-hépatiques ne sont pas éligibles à une chirurgie à visée curative (résection locale) et relèveraient donc d'un traitement systémique (le même qu'en situation métastatique), soit 1 062 à 1 460 patients. On rajoute à cette estimation le nombre de patients initialement au stade localisé (266 à 365) et ayant évolué vers un stade métastatique environ 40% (106 à 146 patients), soit un total de 1168 à 1606 patients.

Une fusion *FGFR2* est retrouvée dans environ 11% à 12% des cas[5, 6], soit 130 à 200 patients.

La proportion de patients recevant un traitement de 2ème ligne est de 33% à 46% (soit 60 à 120 patients)[16, 17, 18, 19.]. Sur cet effectif, un tiers serait non éligible au FOLFOX soit environ 40 patients. Sur les 80 patients éligibles à ce protocole, on estime qu'environ trois quarts de l'effectif (prenant

[13] Al Mahjoub A, Bouvier V, Menahem B, Bazille C, Fohlen A, Alves A, et al. Epidemiology of intrahepatic, perihilar, and distal cholangiocarcinoma in the French population. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;31(6):678–84.
[14] Population totale française au 1er janvier 2020 : Hommes = 32 397 179 ; Femmes = 34 666 524
[15] Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):428–44.
[16] Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel A-M, Mederacke Y-S, Fischer M, Manns MP, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. Liver Int. 2019;39(5):914–23.
[17] Rizzo A, Ricci AD, Tober N, Nigro MC, Mosca M, Palloni A, et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. Anticancer Res. 2020 Jun;40(6):3013–30.
[18] Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. Cancer. 2015 Sep 15;121(18):3290–7.
[19] Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel A-M, Mederacke Y-S, Fischer M, Manns MP, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. Liver Int. 2019;39(5):914–23

compte du taux de décès [15% dans l'étude ABC 06, Lamarca et al. 2021] et des morbidités survenant entre la 2ème et 3ème ligne de traitement) recevrait un traitement de 3ème ligne, soit 60 patients.

Par conséquent la population cible de PEMAZYRE (pemigatinib) serait au maximum de 100 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<table>
<tr><td>Calendrier d'évaluation</td><td>Date de validation administrative* : 28/04/2021
Date d'examen : 30/06/2021
Date d'adoption : 21/07/2021
Date d'audition : 08/09/2021</td></tr>
<tr><td>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</td><td>Non</td></tr>
<tr><td>Expertise externe</td><td>Non</td></tr>
<tr><td>Présentations concernées</td><td>PEMAZYRE 4,5 MG, comprimés
Boite 14 comprimés (CIP : 34009 302 236 9 7)
PEMAZYRE 9 MG, comprimés
Boite 14 comprimés (CIP : 34009 302 237 0 3)
PEMAZYRE 13,5 MG, comprimés
Boite 14 comprimés (CIP : 34009 302 237 1 0)</td></tr>
<tr><td>Demandeur</td><td>Incyte Biosciences France</td></tr>
<tr><td>Listes concernées</td><td>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Collectivités (CSP L.5123-2)</td></tr>
<tr><td>AMM</td><td>Date AMM 26/03/2021
AMM conditionnelle, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :
<table>
<tr><th>Description</th><th>Date</th></tr>
<tr><td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Pemazyre chez les adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), récidivant ou réfractaire après au moins une ligne de traitement systémique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude FIGHT-202 (INCB 54828-202), une étude de phase 2 portant sur l'efficacité et l'innocuité du pemigatinib chez les adultes atteints de cholangiocarcinome avancé / métastatique ou chirurgicalement non résécable, y compris les translocations de FGFR2 qui ont échoué aux précédents traitements.</td><td>Décembre 2021</td></tr>
<tr><td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Pemazyre chez les adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du</td><td>Décembre 2026</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) récidivant ou réfractaire après au moins une ligne de traitement systémique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de FIGHT-302 (INCB 54828-302), une étude de phase 3 comparant l'efficacité et la tolérance du pemigatinib par rapport à la gemcitabine associée à la chimiothérapie avec la cisplatine chez les adultes atteints de cholangiocarcinome non résécable ou métastatique avec réarrangement du FGFR2.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (24/08/2018) ATU nominative (depuis le 10/07/2020) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)	
Code ATC	L01EX20	

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire