

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

futibatinib

LYTGOBI 4 mg,

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 janvier 2024

- **Cholangiocarcinome**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « en monothérapie pour le traitement des patients adultes 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 et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Compte-tenu :

- des données d'efficacité limitées 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,
- des événements indésirables fréquents et sévères (EI de grades ≥ 3 chez 76,7 % des patients et EIG chez 38,8 %) avec décollement sévère de la rétine identifié comme risque important dans le PGR,
- de l'arrêt prématuré de l'étude de phase 3 TAS-120-301 du fait de difficulté de recrutement qui prévoyait l'évaluation spécifique de futibatinib en 1^{ère} ligne de traitement du cholangiocarcinome intrahépatique avancé ou métastatique présentant des réarrangements du gène FGFR2,
- du plan de développement qui compte désormais une étude de phase 3 académique (SAFIR-ABC10) évaluant futibatinib ainsi que d'autres thérapies ciblées dans le cholangiocarcinome avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne de traitement après 4 cycles de chimiothérapie versus le maintien de la chimiothérapie,

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, LYTGOBI (futibatinib) est une option de traitement supplémentaire, au même titre que PEMAZYRE (pemigatinib), 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. A noter que LYTGOBI (futibatinib) et PEMAZYRE (pemigatinib) ont eu un développement concomitant ; la place de l'un par rapport à l'autre reste à ce jour à définir.

Service médical rendu (SMR)	<p>FAIBLE dans le sous-groupe de patients adultes 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 et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.</p> <p>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.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission :</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les données issues d'une étude non comparative, et l'absence de données robustes issues de comparaisons indirectes difficilement interprétables du fait de faiblesses méthodologiques ; – le besoin médical partiellement couvert en cas de non-éligibilité au protocole FOLFOX, avec notamment PEMAZYRE (pemigatinib) ; – le surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 76,7 %. Par ailleurs, la survenue de décollement séreux rétinien a été identifié comme risque important dans le PGR ; <p>La Commission de la Transparence considère que LYTGOBI 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.</p> <p>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu au remboursement :</p> <p>Sans objet.</p>
Population cible	<p>Au maximum 100 patients.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude FOENIX-CCA2	10
3.2.2 Comparaisons indirectes	14
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	futibatinib (L01EN04) LYTGOBI 4 mg, comprimés pelliculés – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 35 comprimé(s) (CIP : 34009 302 766 0 0) – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 765 9 4) – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 21 comprimé(s) (CIP : 34009 302 765 8 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	TAIHO PHARMA NETHERLANDS B.V.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « <i>Lytgobi en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique.</i> »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 4 juillet 2023 Spécificités : AMM conditionnelle , engagement à fournir des données complètes de l'étude TAS-120-205 (étude conduite dans la même indication). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statut particulier – ATU nominative/Autorisation d'accès compassionnel : 31 patients ont reçu le futibatinib dont 19 patients dans l'indication cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusions ou réarrangements du FGFR2.
Posologie dans l'indication évaluée	La présence de fusions ou de réarrangements du gène FGFR2 doit être confirmée par un test diagnostique approprié avant l'initiation du traitement. La dose initiale recommandée est de 20 mg de futibatinib, par voie orale une fois par jour. [...] Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine kinase.
Mécanisme d'action	La signalisation constitutive du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) peut favoriser la prolifération et la survie des cellules malignes. Le futibatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui inhibe de

	manière irréversible les FGFR 1, 2, 3 et 4 par liaison covalente. Le futibatiniib a présenté une activité inhibitrice in vitro contre les mutations de résistance au FGFR2 (N550H, V565I, E566G, K660M).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour les Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM à la spécialité LYTGObI (futibatiniib) le 30 septembre 2022 dans l'indication « <i>LYTGObI is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma harboring fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene fusions or other rearrangements.</i> ».</p> <p>L'indication est superposable à l'indication de l'AMM européenne.</p> <p>En Europe, la spécialité LYTGObI (futibatiniib) est prise en charge en Allemagne. LYTGObI a reçu un avis favorable au remboursement en Espagne et en Italie. La prise en charge est en cours en Autriche.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 8 novembre 2023. • Date d'adoption : 22 novembre 2023. • Date d'audition du laboratoire : 10 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cholangiocarcinome (CCA) ou cancer des voies biliaires est un cancer qui se développe à partir des cellules biliaires, les cholangiocytes, qui tapissent la paroi des voies biliaires. Les voies biliaires sont les canaux qu'emprunte la bile pour être excrétée par le foie dans l'intestin au niveau du duodénum¹.

Le cholangiocarcinome représente le second cancer du foie après le carcinome hépatocellulaire. Il s'agit d'une tumeur dite « primitive » du foie par opposition aux métastases qui proviennent d'un cancer qui s'est développé dans un autre organe (colon, sein...) ¹.

Les cholangiocarcinomes ou cancers des voies biliaires peuvent être subdivisés en 3 sous-groupes de facteurs de risque, de présentation et de pronostic différents : les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (péri-hilaires et distaux) et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire.

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 particulier². C'est le cas des fusions et réarrangements du gène du récepteur au facteur de croissance des fibroblastes de type 2 (FGFR2) retrouvés dans environ 15% des cholangiocarcinomes très majoritairement dans les

¹ AFEF. Le cholangiocarcinome : cancer des voies biliaires. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/le-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.

cholangiocarcinomes intra-hépatiques ou des mutations des gènes de l'isocitrate deshydrogénase 1 (IDH1) et 2 (IDH2) qui sont, elles aussi, retrouvées majoritairement dans les CCA intra-hépatiques³

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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-hépatique⁴. 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 IV⁵. Au stade avancé, stade auquel ils sont le plus souvent diagnostiqués, les cancers des voies biliaires sont incurables et engagent le pronostic vital à très court terme⁶. Aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois^{3,6,7,8}.

La majorité des patients atteints de cholangiocarcinome (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic, et le taux de récurrence est élevé chez le faible nombre de patients pouvant subir une chirurgie potentiellement curative.

Épidémiologie

Le cancer des voies biliaires^{3,9,10} est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques¹¹ et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques⁵.

L'incidence de ces cancers augmente continuellement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme. Il existe une prédominance masculine (sexe-ratio de 2).

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires repose sur des recommandations :

- Françaises : le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) sur les cancers des voies biliaires de 2023³ ;

³ Malka D, Blanc J.F, Boleslawski E, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Date de la version : 28/09/2023

⁴ SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PEMAZYRE en date du 21 juillet 2021.

⁶ SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>.

⁷ Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future Prospects. *Cancer Management and Research* 2019;11 379–388.

⁸ Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28; 14(20): 3224–3230.

⁹ Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013 December; 145(6).

¹⁰ Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Clinical Liver Disease*, Vol 17, N°4, avril 2021.

¹¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

- Européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2022¹² et de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL)¹³ ;
- Internationales du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2023¹⁴.

Le seul traitement curatif des cancers des voies biliaires est la résection chirurgicale. Toutefois, seulement 10 à 40% des patients ayant un cholangiocarcinome peuvent en bénéficier au moment du diagnostic¹⁵. Pour la plupart des patients, diagnostiqués à un stade avancé, la prise en charge consiste en une chimiothérapie à visée palliative en cas d'inéligibilité à la chirurgie. Le choix de la chimiothérapie dépend notamment de l'état général du patient et de l'existence ou non de métastases.

Selon les recommandations françaises (TNCD)³, le traitement de 1^{ère} ligne est basé sur une chimiothérapie palliative mais diffère selon l'indice de performance ECOG/OMS :

- 0-1 : immunothérapie par durvalumab ou pembrolizumab (grade A) plus protocole CISGEM (cisplatine suivi de gemcitabine ; grade A)
- 2 : gemcitabine en monothérapie (ou CISGEM) (grade B)
- 3-4 (et/ou insuffisance hépatique) : soins de support exclusifs (accord d'experts).

D'autres options sont recommandées aux patients ayant une contre-indication³ (protocole GEMOX si le cisplatine est contre-indiqué ; protocole CAPOX si la gemcitabine est contre-indiquée).

Les recommandations européennes¹² et américaines¹⁴ sont en adéquation avec les recommandations françaises du TNCD. Il est à noter que les recommandations américaines¹² préconisent également d'autres thérapies ciblées dès la 1^{ère} ligne, en fonction des altérations moléculaires tumorales.

Selon les recommandations françaises (TNCD)³, **le traitement de 2^{ème} ligne est conduit comme suit :**

1/ en présence d'altération moléculaire tumorale ciblable chez les patients avec un indice de performance ECOG/OMS 0-2, selon l'accessibilité :

- **Participation à un essai clinique si disponible ;**
- **En cas de fusion/réarrangement FGFR2 (ESCAT I-B), les options thérapeutiques proposées sont le pemigatinib et le futibatinib (grade B).**

2/ en l'absence d'altération moléculaire tumorale ciblable identifiée : selon indice de performance ECOG/OMS (et fonction hépatique) :

- 0-1 : FOLFOX (en deuxième ligne de chimiothérapie après CISGEM ou gemcitabine en première ligne) (grade B) ou essai clinique (notamment orienté par portrait moléculaire tumoral ou statut MSI/dMMR). Une autre option est recommandée aux patients, en alternative au FOLFOX : LV5FU2 plus irinotécan nanoliposomal (si ECOG/OMS 0-1).
- 2 : fluoropyrimidine seule (grade C),
- 3-4 : soins de support exclusifs (accord d'experts).

En 2^{ème} ligne, la chimiothérapie par FOLFOX est la seule option ayant démontré un bénéfice en survie globale dans un essai randomisé contrôlé versus les meilleurs supports de soins (Lamarca A, *Lancet Oncol* 2021). Par conséquent, ce traitement est le seul à avoir un niveau de preuve robuste du fait d'un impact démontré sur un critère majeur dans la prise en charge à cette ligne de traitement.

¹² Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Nov 3;S0923-7534(22)04699-3. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

¹³ EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, July 2023. vol.79 - 181-208

¹⁴ Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Biliary Tract Cancers. Version 1.2023. Mars 2023.

¹⁵ SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

Selon les recommandations européennes (ESMO et EASL), aucune priorisation n'est faite à la 2ème ligne de traitement, et il est proposé soit le FOLFOX, soit un inhibiteur du FGFR2 en cas de fusion ou réarrangement du FGFR2.

Les recommandations de l'EASL positionnent le protocole FOLFIRI comme une option thérapeutique en 3ème ligne.

En France, seules trois thérapies ciblées ont l'AMM :

- PEMAZYRE (pemigatinib)⁵ a reçu un SMR faible et une ASMR V en cas de non-éligibilité à un protocole FOLFOX et pour les sous-types de cholangiocarcinome intra-hépatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) en 2^{ème} ligne et plus ;
- TIBSOVO (ivosidenib), a obtenu une AMM le 04/05/2023, en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique ; il est actuellement disponible dans le cadre de l'accès précoce.
- KEYTRUDA (pembrolizumab)¹⁶ a reçu un avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR dont le cancer des voies biliaires non résécables ou métastatiques en 2ème ligne et plus.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM. Les alternatives de la spécialité LYTGOBI (futibatinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique, utilisés dans le traitement du cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement FGFR2, chez les patients ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique.

→ Traitements médicamenteux

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
PEMAZYRE (pemigatinib) Incyte Biosciences France	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.	Inscription : 21/07/2021	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 dans le reste de la population de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

Malgré l'absence d'une AMM, les protocoles de chimiothérapie suivants sont recommandés en deuxième ligne^{12,14,15} pour le traitement des cholangiocarcinomes :

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de KEYTRUDA du 04/01/2023

- FOLFOX (5 fluoro-uracile + oxaliplatine) ;
- FOLFORI (5 fluoro-uracile + irinotécan) ;
- fluoropyrimidine en monothérapie ;
- irinotécan en monothérapie.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les soins de support pour les patients non éligibles à la chimiothérapie.

Pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, les traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent être discutés.

Pour le cholangiocarcinome intrahépatique uniquement, THERASPHERE, dispositif médical composé de microsphères en verre, biocompatibles, contenant de l'yttrium-90, un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans aucune émission gamma primaire, est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou radioembolisation, aussi appelée « curiethérapie » qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur, sans toutefois causer d'occlusion artérielle.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication retenue par la CNEDIMTS	Date de l'avis de la CNEDIMTS	Service attendu (SA)	Amélioration du service attendu (ASA)	Prise en charge
THERASPHERE (Microsphères d'Yttrium-90) Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)	Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> - Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ; - Une absence de diffusion extra-hépatique ; - Une charge tumorale $<50\%$ et un score Child-Pugh A-B. 	28/01/2020	Suffisant (avec un ISP)	Amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.	Oui
	En deuxième ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques, réfractaires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, sans association, chez des patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> - Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) ; - Une charge tumorale $\leq 25\%$ et bilirubinémie ≤ 2 mg/dL. 	28/01/2020	Insuffisant	-	Non

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par des protocoles de chimiothérapie et PEMAZYRE (pemigatinib). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments bien tolérés, améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LYTGOBI (futibatinib) repose sur une étude clinique de phase 1/2 (FOENIX-CCA2), non comparative, réalisée chez des patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique préalablement traités par au moins une chimiothérapie systémique à base de gemcitabine + platine et ayant des fusions ou d'autres réarrangements de FGFR2.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux études cliniques de phase 1 : l'étude TAS-120-101, étude antérieure à l'étude FOENIX-CCA2, et l'étude 10059010, étude japonaise. Compte-tenu de l'objectif principal de ces études (recherche de dose), les résultats ne seront pas détaillés dans ce présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude FOENIX-CCA2

Objectif et schéma de l'étude

L'étude FOENIX-CCA2 était composée d'une phase 1 (escalade de dose) et d'une phase 2 (non comparative, chez des patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique). Cette étude avait pour objectif d'étudier la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité, la sécurité et la tolérance du futibatinib chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, avec ou sans anomalies du FGFR, qui ont progressé après tous les traitements standard ou pour lesquels il n'existe pas de traitement standard. Par conséquent, la phase 1 était constituée de plusieurs cohortes de patients. Ces cohortes se différençaient en fonction du type de cancer (CCA intrahépatique ou extrahépatique, tumeurs du système nerveux central, cancer urothélial et autres types de cancers), de la présence des fusions ou d'autres réarrangements de FGFR et des traitements antérieurs.

Compte-tenu de l'objectif de la phase 1 de l'étude FOENIX-CCA2, seules les données issues de la phase 2 seront décrits dans le présent dossier.

Les données d'efficacité et de tolérance sont issues d'une étude de phase 2, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse objective (TRO), déterminée par un comité de revue radiologique indépendant, chez les patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique et ayant des fusions ou d'autres réarrangements de FGFR2, préalablement traités.

L'étude a débuté le 16/04/2018 (1^{er} patient inclus), l'analyse principal a eu lieu le 01/10/2020 et l'analyse finale a eu lieu le 29/05/2021.

Les critères d'inclusion dans la phase 2 stipulaient notamment :

- Age du patient \geq 18 ans ;
- Cholangiocarcinome intra-hépatique localement avancé, métastatique ou non résécable, confirmé par cytologie ou histologie ;
- Documentation d'une fusion FGFR2 ou autre réarrangement ;

- Traitement antérieur par au moins 1 chimiothérapie systémique à base de gemcitabine + platine ;
- Progression après au moins une ligne antérieure de chimiothérapie systémique ;
- Statut de performance ECOG 0 ou 1.

Les critères d'exclusion stipulaient notamment que les patients avec des métastases cérébrales étaient exclus de l'étude.

Traitements reçus

Les patients ont reçu le futibatiniib par voie orale à une dose de 20 mg une fois par jour (cinq comprimés de 4 mg) par cycles consécutifs de 21 jours.

Les patients étaient autorisés à poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou survenue d'un autre critère d'arrêt. La poursuite du traitement après progression était autorisée après discussion entre l'investigateur et le promoteur (Taiho Oncology).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été le **taux de réponse objective (TRO)**, évalué par un comité de revue radiologique indépendant (CRI) et défini comme la proportion de patients ayant obtenu la meilleure réponse globale, c'est-à-dire une réponse partielle (PR) ou complète (CR) selon les critères RECIST 1.1.

Le TRO était calculé à partir de la meilleure réponse globale enregistrée depuis le début du traitement jusqu'à la progression de la maladie ou le début d'un nouveau traitement anticancéreux ultérieur¹⁷. Un minimum de 4 semaines entre 2 mesures consécutives de la tumeur était nécessaire pour confirmer une RP ou une RC.

Les autres critères de jugement secondaires ont été : la durée de la réponse (DdR), le taux de contrôle de la maladie (TCM), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

L'amendement 10 du protocole (en date du 12 février 2021) a permis d'ajouter une phase d'extension de l'étude afin qu'une analyse finale soit réalisée après 18 mois de suivi.

Population de l'étude

Un total de 103 patients a été inclus dans l'étude et traités par futibatiniib.

A la date d'extraction de la base du 01/10/2020, la durée médiane de suivi (min – max) a été de 17,12 mois (10,1 – 29,6 mois). La proportion de patients toujours en cours de traitement était de 30,1 %. Le principal motif d'arrêt de traitement était la progression radiologique ou clinique de la maladie (62,1 %). Cinq patients (4,9 %) ont interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables (EI) ou d'événements indésirables graves (EIG).

Treize patients ont été autorisés à poursuivre le traitement par futibatiniib au-delà de la progression radiographique de la maladie, après discussion entre l'investigateur et le promoteur.

L'âge médian (min – max) était de 58 ans (22- 79 ans), avec 77,7% des patients âgés de moins de 65 ans. La majorité des patients était des hommes (56,3%) et l'origine géographique était l'Amérique du Nord pour 45,6 % des patients ou l'Europe pour 27,2% des patients. Le score ECOG était de 0 pour 46,6 % des patients et de 1 pour 53,4 % des patients. L'ensemble des patients avait une tumeur intra-

¹⁷ La réponse globale a été calculée en fonction de la réponse sur les lésions cibles et non cibles ainsi que de l'apparition de nouvelles lésions chez les patients présentant une maladie mesurable au départ.

hépatique. Quatre-vingts patients (77,7 %) avaient des tumeurs présentant des fusions FGFR2, et 23 patients (22,3 %) présentaient des réarrangements FGFR2.

Le délai médian (min – max) depuis le diagnostic initial était de 12,7 mois (2 – 61 mois). Le délai médian (min – max) entre la progression de la maladie la plus récente et la première dose de futibatiniib était de 1,5 mois (0,2 – 28,3 mois).

L'ensemble des patients avait précédemment reçu au moins une ligne de traitement anticancéreuse (1 ligne pour 46,6 % des patients, 2 pour 30,1 % des patients de ≥ 3 pour 23,3 % des patients). Les chimiothérapies les plus utilisées étaient le cisplatine (91,3 % des patients), la gemcitabine (77,7 %), la gemcitabine hydrochloride (21,4 %), la capecitabine (15,5 %) et l'oxaliplatine (14,6 %). La meilleure réponse au dernier traitement avant l'inclusion dans l'étude était :

- une réponse complète chez 1,9 % des patients ;
- une réponse partielle chez 17,5 % des patients ;
- une stabilité de la maladie chez 34 % des patients ;
- une progression de la maladie chez 33 % des patients ;
- non évaluée/inconnue chez 13,6 % des patients.

Le délai médian (min – max) entre le dernier traitement anticancéreux et la première dose de futibatiniib était de 1,51 mois (0,1 – 22,5 mois).

L'ensemble des patients avait subi au moins une intervention chirurgicale : une biopsie pour 79,6 % des patients et une chirurgie anticancéreuse pour 39,6 % des patients. Vingt-huit (27,2 %) patients avaient subi au moins une radiothérapie antérieure.

Résultats sur le critère de jugement principal : taux de réponse objective (TRO) évalué par un CRI

L'analyse à l'extraction de base du 01/10/2020 a constitué l'analyse principale de l'étude.

Avec un suivi médian (min-max) de 17,12 mois (10,1 – 29,6 mois), parmi les 103 patients constituant la population d'efficacité, 43 soit 41,7% [IC95% : 32,1 % - 51,9 %] des patients avaient obtenu une réponse objective. Une réponse complète a été rapportée chez 1 seul patient et une réponse partielle chez 42 patients (40,8 %).

Tableau 2. Critère de jugement principal : TRO évalué par un CRI – Population d'efficacité (extraction de base du 01/10/2020) – Etude FOENIX-CCA2

	Futibatiniib N=103
Réponse complète (RC), n (%)	1 (1,0)
Réponse partielle (RP), n (%)	42 (40,8)
Maladie stable (MS), n (%)	42 (40,8)
Progression de la maladie (PD), n (%)	16 (15,5)
Non évaluable, n (%)	2 (1,9)
Taux de réponse globale (TRO : CR+PR) n (%)	43 (41,7)
IC95%	[32,1 ; 51,9]

Lors de l'analyse finale (extraction de base du 29/05/2021), des résultats similaires ont été observés : 41,7 % des patients (n = 43 patients) avaient obtenu une réponse objective (IC_{95%} [32,1% ; 51,9%]).

Résultats sur les critères de jugement secondaire

Les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude FOENIX-CCA2

Critère de jugement	Futibatinib N=103
Taux de contrôle de la maladie (TCM : CR + RP + MS), évalué par un CRI	
n (%) ; IC _{95%}	76 (84,4) ; [75,3 ; 91,2]
Durée de la réponse	
Médiane [IC _{95%}], évaluée par un CRI	9,69 mois [7,62 ; 17,05]
Délai de la réponse	
Médiane (min – max), évaluée par un CRI	2,5 mois (0,7 -7,4)
Survie sans progression	
Médiane [IC _{95%}], évaluée par un CRI	9,0 mois [6,9 ; 13,1]
Survie globale	
Médiane [IC _{95%}]	21,7 mois [14,5 ; NA]

Lors de l'analyse finale (extraction de base du 29/05/2021), des résultats similaires ont été observés.

A noter que 26 patients (25,2 %) ont reçu au moins un médicament anticancéreux après le traitement par futibatinib. Les thérapies ultérieures les plus fréquemment rapportées étaient la chimiothérapie (14 patients, 13,6 %), la radiothérapie (6 patients, 5,8 %) et les inhibiteurs du FGFR (5 patients, 4,9 %) dont le derazantinib (1 patient, 1,0 %), l'erdafitinib (2 patients, 1,9 %), le pemigatinib (2 patients, 1,9 %) et futibatinib (1 patient, 1,0%).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude FOENIX-CCA2 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30¹⁸ et EQ-5D-3L¹⁹. Néanmoins, compte-tenu du caractère non comparatif de l'étude, ainsi que du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

¹⁸ EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item*) : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible.

¹⁹ EQ-5D-5L évalue 5 items représentant 5 dimensions : la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'inconfort et l'anxiété et la dépression. La version à 5 niveaux (EQ-5D-5L) repose sur 5 modalités de réponses : la réponse se fait sur des échelles en 3 points (1 : pas de problème ; 2 : problèmes modérés ; 3 : problèmes extrêmes ou incapacité totale), et donne lieu à un « score », ou « un code résumé » sous forme de 5 chiffres consécutifs, correspondant aux 5 réponses. Cette évaluation est complétée par une échelle visuelle analogique (0 étant le pire état possible et 100 le meilleur).

3.2.2 Comparaisons indirectes

Le laboratoire a également soumis dans son dossier les données de deux comparaisons indirectes, ayant pour objectif de comparer les données cliniques du futibatnib (issues de l'étude FOENIX-CCA2) par rapport aux données cliniques des autres inhibiteurs FGFR (pemigatinib, infigratinib, derazantinib et erdafitinib) et de la chimiothérapie, en 1^{ère} ligne de traitement du cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique.

Les analyses ont été séparées en fonction de la date d'extraction des données de l'étude FOENIX-CCA2 :

- une analyse, réalisée en février 2022, basée sur les données de l'analyse primaire de l'étude FOENIX-CCA2 (extraction de la base du 01/10/2020) et utilisant deux méthodologies différentes :
 - « simulated treatment comparison » (STC),
 - « Matching-adjusted indirect comparison » (MAIC).
- une analyse, réalisée en novembre 2022, basée sur les données de l'analyse finale de l'étude FOENIX-CCA2 (extraction de la base du 29/05/2021) et utilisant la méthodologie MAIC.

Les données incluses dans la comparaison indirecte sont :

- Futibatnib : données issues de l'étude FOENIX-CCA2
- Pemigatinib : données issues de l'étude FIGHT-202
- Chimiothérapie : données issues de la cohorte pré-FIGHT-202 (Abou-Alfa 2019) et de l'étude de l'histoire naturelle à l'aide de la base de données clinicogénomique (Flatiron Health) (Shroff 2021).

Compte-tenu des données cliniques limitées, les trois autres inhibiteurs FGFR (infigratinib, derazantinib et erdafitinib) ont été exclus de l'étude.

La dernière comparaison indirecte (réalisée en novembre 2022) a donc été réalisée à l'aide de *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC) non ancrée (*unanchored*) afin de pouvoir prendre en compte les modificateurs d'effets sur la survie. Les modificateurs d'effet retenus ont été : l'âge, le sexe, le score ECOG 0-1, l'albuminémie, les traitements antérieurs, les chirurgies antérieures et l'ethnie.

Il convient cependant de noter les limites méthodologiques suivantes, concernant cette comparaison indirecte :

- la comparaison indirecte a été prévue a posteriori contrairement aux recommandations ICH-E10 ;
- la comparaison indirecte est « non ancrée ». 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, l'albuminémie, les traitements antérieurs, les chirurgies antérieures et l'ethnie ont été pris en compte comme facteurs de confusion ou modificateurs d'effet.
- la distribution des scores de propension montre un nombre non négligeable de patients ayant un score de propension proche de zéro ou supérieur à 1,5 pour la comparaison versus pemigatinib ou bien supérieur à 2 pour la comparaison versus la chimiothérapie.
- les nombreuses sources de biais liées à la non prise en compte de facteurs de confusion ou d'interaction, avec l'inclusion de populations hétérogènes en termes de type et sous-type de cancer des voies biliaires.

Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats ne seront pas présentés car ne permettent pas de conclure sur l'apport du futibatinib par rapport aux autres traitements.

3.3 Profil de tolérance

La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 103 patients.

A l'extraction de base du 01/10/2020, le nombre médian (min – max) de cycles de traitement reçus était de 13 cycles (1 – 36 cycles) ; la durée médiane de traitement par futibatinib était de 276 jours.

L'ensemble des patients avait rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les **EI les plus fréquemment rapportés** (≥ 25 % des patients) ont été l'hyperphosphatémie (85,4 %), la constipation (38,8 %), la diarrhée (35,9 %), la sécheresse de la bouche (35,0 %), la fatigue et l'alopécie (34,0 % chacun), la sécheresse de la peau (29,1 %) et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) (25,2 %).

Des **EI de grades ≥ 3** ont été observés chez 79 patients (76,7 %). Les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients) ont été l'hyperphosphatémie (30,1 %), l'hyponatrémie (10,7 %), l'augmentation de l'AST (9,7 %), la fatigue (7,8 %), la stomatite (5,8 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) (5,8 %).

Des **EI graves (EIG)** ont été rapportés chez 40 patients (38,8 %). Les plus fréquemment rapportés étaient la pyrexie (4 patients, 3,9 %), l'ascite, l'hémorragie gastro-intestinale supérieure et l'obstruction des voies biliaires (3 patients, 2,9 % chacun).

Huit patients (7,8 %) ont arrêté le traitement en raison d'un EI (éruptions cutanées).

Au total, **40 décès (38,8%) sont survenus, dont 36 en raison de la progression de la maladie** (6 en raison d'une progression radiologique de la maladie et 30 d'une progression clinique de la maladie).

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Evénements indésirables d'intérêt particulier - Etude FOENIX-CCA2

	Futibatinib N=103 n (%)	
	Tous grades	Grades ≥ 3
Hyperphosphatémie	94 (91,3)	32 (31,1)
Toxicité unguéale ^a	48 (46,6)	2 (1,9)
Hépatotoxicité ^b	28 (27,2)	13 (12,6)
Erythrodysesthésie palmo-plantaire	22 (21,4)	5 (4,9)
Éruption cutanéec	9 (8,7)	0
Troubles de la rétined	8 (7,8)	0

^a Inclut une décoloration, un trouble, une dystrophie, une hypertrophie, une infection, une pigmentation ou une toxicité des ongles, ainsi qu'une onychalgie, une onycholyse, une onycholyste, une onychomadèse, une onychomycose et une paronychie.

^b Comprend également 2 cas d'augmentation de la gamma-glutamyltransférase.

^c Comprend une éruption maculaire, maculopapulaire ou papulaire.

^d Comprend chorioretinopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, maculopathie, décollement séreux de la rétine et liquide sous-rétinien

Le résumé des risques du PGR de LYTGObI (futibatinib) (version 1.2, 02/05/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Décollement séreux de la rétine
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale / tératogénicité
Informations manquantes	NA

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a également fourni une étude observationnelle²⁰ ayant notamment pour objectif d'étudier la réponse des patients présentant des altérations du FGFR aux thérapies ciblées contre le FGFR. L'étude suggère que les altérations FGFR apparaissent plus chez des patients jeunes (≤ 40 ans), à des stades précoces de la maladie (stade I/II TNM) et sont associées à une survie globale allongée.

3.5 Modification du parcours de soins

LYTGOBI (futibatinib) doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être pris avec ou sans nourriture, approximativement à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être avalés en entier afin de s'assurer que la dose complète est administrée. Il est à noter que les patients doivent prendre 5 comprimés en une fois lorsque la posologie habituelle est appliquée.

Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact de LYTGOBI (futibatinib) sur le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TAS-120-301	<p>Etude de Phase 3, randomisée, contrôlée, en ouvert chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome intra-hépatique avancé, métastatique ou récurrent non résécable, présentant des réarrangements du gène FGFR2.</p> <p>Futibatinib : 20 mg QD</p> <p>Cisplatine 25 mg/m², Gemcitabine 1000 mg/m² (les deux aux jours 1 et 8 du cycle de 21 jours)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Critère de jugement principal : SSP évaluée par un comité d'évaluation indépendant, sur la base des critères RECIST 1.1 – Critères de jugement secondaires : TRO, DdR, TCM, SG, SSP selon l'évaluation de l'investigateur. – Sécurité et tolérance <p>L'étude a été initiée en 2019 pour répondre à l'obligation spécifique de fournir un ensemble complet de données dans un délai approprié si une autorisation de mise sur le marché conditionnelle est accordée. Cependant, au 15 novembre 2022, seuls 9 patients ont été recrutés pour l'étude TAS-120-301 à travers 93 sites cliniques dans 20 pays ouverts.</p> <p>Compte tenu de ces difficultés et en concertation avec la FDA et l'EMA, la décision stratégique de mettre fin à l'étude TAS-120-301 a été prise le 28 octobre 2022 et une autre étude confirmatoire (TAS-120-205) est en cours de lancement.</p>	Etude clôturée en accord avec l'EMA et la FDA

²⁰ Jain A, Borad MJ, Kelley RK, et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. JCO Precision Oncol. 2018(2):1-12.

SAFIR-ABC10 ²¹ (étude académique)	L'objectif est d'évaluer l'introduction d'une thérapie ciblée après 4 cycles du traitement standard actuel du cancer biliaire avancé versus la poursuite du traitement standard. Les patients doivent avoir une la maladie contrôlée après 4 cycles de traitement standard (gemcitabine+cisplatine), et dont la tumeur présente une altération moléculaire pouvant être ciblée, seront randomisés (2:1) pour recevoir soit une thérapie ciblée appariée (futibatini, ivosidénib, zanidatamab, trastuzumab, neratinib, encorafénib, binimetinib, ou niraparib), soit pour poursuivre le traitement standard.	Juin 2028
TAS-120-205	Étude de phase 2, randomisée, non contrôlée, en ouvert chez des patients atteints de cholangiocarcinome avancé, non résécable, présentant des fusions ou des réarrangements de FGFR2, préalablement traités. – Critère de jugement principal : TRO selon RECIST 1.1 tel que déterminé par une revue centrale indépendante en aveugle. – Critères de jugement secondaires : Durée de la réponse (critère secondaire clé), sécurité, survie sans progression (SSP), survie globale (SG), et résultats rapportés par les patients (PROs).	Octobre 2027
TAS-120-108	Etude pharmacocinétique de phase 1 chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh : 5-6), modérée (Child-Pugh : 7-9) ou sévère (Child-Pugh : 10-15) et sujets témoins appariés présentant une fonction hépatique normale. – Critère de jugement principal : Pharmacocinétique du futibatini chez des sujets présentant divers degrés d'IH par rapport à des sujets adultes sains appariés. – Critères de jugement secondaires : innocuité et tolérabilité du futibatini chez des sujets présentant divers degrés d'IH par rapport à des sujets adultes sains appariés.	02 Oct 2020

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein métastatique, le carcinome urothélial avancé ou métastatique et les tumeurs présentant des mutations KRAS.

4. Discussion

Au total, LYTGOBI (futibatini) a suggéré une efficacité dans une étude (étude FOENIX-CCA2) conduite chez des patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique et ayant des fusions ou d'autres réarrangements de FGFR2 préalablement traités :

- Sur un critère non clinique qui est le taux de réponse objective (TRO) évalué par un CRI (critère de jugement principal) de 41,7% [IC_{95%} : 32,1 % - 51,9 %], dont une réponse complète.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- L'absence de données comparatives robustes versus les alternatives disponibles (chimiothérapie et pemigatinib), s'agissant d'une étude non comparative et les comparaisons indirectes ne pouvant être retenues du fait de faiblesses méthodologiques importantes ;
- L'arrêt prématuré de l'étude de phase 3 TAS-120-301 comparative versus chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique avancé ou métastatique du fait de difficultés de recrutement ;
- L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie ;

²¹ Clinicaltrials.gov. Personalized Medicine for Advanced Biliary Cancer Patients (SAFIR-ABC10). Dernière mise à jour le 18/11/2023. Disponible sur <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05615818>

- La mise en place d'une étude académique de phase 3 (SAFIR-ABC10) évaluant futibatiniib ainsi que d'autres thérapies ciblées dans le cholangiocarcinome avancé ou métastatique en 1ère ligne de traitement après 4 cycles de chimiothérapie versus le maintien de la chimiothérapie ;
- Un profil de tolérance notamment marqué par les EI de grades ≥ 3 signalés chez 77 % des patients et des EIG chez 39 % des patients avec un décollement séreux de la rétine identifié comme risque important dans le PGR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance fondées sur une étude non comparative FOENIX-CCA2, l'impact supplémentaire de LYTGObI (futibatiniib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- Des données d'efficacité limitées 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,
- Des événements indésirables fréquents et sévères (EI de grades ≥ 3 chez 76,7 % des patients et EIG chez 38,8 %) avec décollement séreux de la rétine identifié comme risque important dans le PGR,
- De l'arrêt prématuré de l'étude de phase 3 TAS-120-301 du fait de difficulté de recrutement qui prévoyait l'évaluation spécifique de futibatiniib en 1ère ligne de traitement du cholangiocarcinome intrahépatique avancé ou métastatique présentant des réarrangements du gène FGFR2,
- Du plan de développement qui compte désormais une étude de phase 3 académique (SAFIR-ABC10) évaluant futibatiniib ainsi que d'autres thérapies ciblées dans le cholangiocarcinome avancé ou métastatique en 1ère ligne de traitement après 4 cycles de chimiothérapie versus le maintien de la chimiothérapie,

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, LYTGObI (futibatiniib) est une option de traitement supplémentaire, au même titre que PEMAZYRE (pemigatinib), 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. A noter que LYTGObI (futibatiniib) et PEMAZYRE (pemigatinib) ont eu un développement concomitant ; la place de l'un par rapport à l'autre reste à ce jour à définir.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre restreint concernant les 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 et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX sont PEMAZYRE (pemigatinib), ainsi que les schémas allégés de chimiothérapie tels que la fluopyrimidine ou l'irinotécan qui demeurent également comme autres options thérapeutiques. En 3^{ème} ligne de traitement les alternatives disponibles ont un faible niveau de preuve.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cholangiocarcinome est une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme.
- Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible du fait de l'absence de données de comparaison robustes avec les alternatives disponibles en 2^{ème} ligne notamment le protocole de chimiothérapie FOLFOX (les comparaisons indirectes fournies ne pouvant être retenues du fait de faiblesses méthodologiques importantes), et le surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 76,7 %. Par ailleurs, la survenue de décollement séreux rétinien a été identifié comme risque important dans le PGR.
- Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne et plus pour le 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, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison de :
 - l'absence d'impact supplémentaire du futibatiniib démontré sur la morbi-mortalité ;
 - l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
 - l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;
 - l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins en l'absence de données permettant de l'étayer ;

LYTGOBI (futibatiniib) 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 LYTGOBI (futibatiniib) 4 mg 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, et à la posologie de l'AMM.**
- **insuffisant dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LYTGOBI (futibatiniib) 4 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités

agrées à l'usage des collectivités 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, non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de LYTGOBI (futibatinib) 4 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission :

Prenant en compte :

- les données issues d'une étude non comparative, et l'absence de données robustes issues de comparaisons indirectes difficilement interprétables du fait de faiblesses méthodologiques ;
- le besoin médical partiellement couvert en cas de non-éligibilité au protocole FOLFOX, avec notamment PEMAZYRE (pemigatinib) ;
- le surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 76,7 %. Par ailleurs, la survenue de décollement séreux rétinien a été identifié comme risque important dans le PGR ;

la Commission de la Transparence considère que LYTGOBI (futibatinib) 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

5.5 Population cible

La population cible de LYTGOBI (futibatinib) 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 1^{ère} ligne et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

Les cholangiocarcinomes intrahépatiques représentent environ 40% des cholangiocarcinomes selon une ré-analyse récente des cas enregistrés dans le registre spécialisé des cancers digestifs du Calva-dos entre 2000 et 2012²². Avec une incidence brute de 2,45/100 000 chez l'homme et 1,54/100 000

²² 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.

chez la femme sur la période 2006-2012, appliquée à la population française (données INSEE²³), 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 nationale⁵.

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%^{24,25} 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^{26,27}, 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)^{28,29,30,31}. 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 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 LYTGOBI (futibatinib) serait au maximum de 100 patients par an.

²³ Population totale française au 1er janvier 2020 : Hommes = 32 397 179 ; Femmes = 34 666 524

²⁴ Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428–44

²⁵ 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.

²⁶ 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

²⁷ 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

²⁸ 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.

²⁹ 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

³⁰ Brireau 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

³¹ 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