

## PEMAZYRE<sup>MC</sup>

### *Cholangiocarcinome*

#### Avis transmis au ministre en avril 2022

**Marque de commerce :** Pemazyre

**Dénomination commune :** Pemigatinib

**Fabricant :** Incyte

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 4,5 mg, 9 mg et 13,5 mg

#### Refus d'inscription

---

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Pemazyre<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique chez les patients traités antérieurement et présentant une fusion ou un réarrangement du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGFR2), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

### Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pemigatinib est un inhibiteur compétitif de la kinase des récepteurs transmembranaires des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR) 1, 2 et 3. Une fois activés, les FGFR contribuent à la prolifération, à la migration, à la survie cellulaire et à l'angiogenèse. Un dysfonctionnement de ce récepteur, causé par exemple par une mutation, un réarrangement ou une fusion du gène *FGFR2*, peut mener à l'apparition et à la prolifération de cellules cancéreuses. Ce médicament s'administre par voie orale.

Le pemigatinib est indiqué pour « le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique non résécable traité antérieurement et présentant une fusion ou un autre réarrangement du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGFR2) ». Il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase III comparant le pemigatinib à une chimiothérapie pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique ([NCT03656536](#)).

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Pemazyre<sup>MC</sup> par l'INESSS.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Les cancers biliaires regroupent le cancer de la vésicule biliaire, le cholangiocarcinome ainsi que le cancer de l'ampoule de Vater. Le terme cholangiocarcinome fait référence aux cancers des conduits biliaires. Il s'agit d'un cancer hétérogène, rare et agressif. L'incidence varie considérablement selon l'origine ethnique et la situation géographique, en raison de la présence de certains facteurs de risques locaux et de certaines prédispositions génétiques. Globalement, en Amérique du Nord, 0,3 à 1,6 cas de cholangiocarcinome par 100 000 habitants est diagnostiqué par année (Banales 2016). On note cependant une incidence croissante depuis quelques décennies à travers le monde, et ce, particulièrement pour les cholangiocarcinomes intrahépatiques (Bertuccio 2019).

Le cholangiocarcinome est subdivisé en 2 entités distinctes selon la localisation anatomique : le cholangiocarcinome intrahépatique et extrahépatique, ce dernier étant subdivisé en tumeur périhilaire (tumeur de Klatskin) ou distale. De 50 à 60 % des cholangiocarcinomes seraient des tumeurs périhilaires, de 20 à 30 % des tumeurs distales et de 10 à 20 % des tumeurs intrahépatiques (Banales 2020). Chaque sous-type est caractérisé par une épidémiologie, une biologie, une prise en charge et un pronostic distincts. Dans environ 65 % des cas, la maladie est diagnostiquée à un stade avancé, lorsque la tumeur envahit les tissus voisins et que les 1<sup>ers</sup> signes et symptômes apparaissent (Rizvi 2018).

Il est estimé qu'environ un tiers des patients atteints d'un cholangiocarcinome de stade avancé ou métastatique recevront une chimiothérapie de 2<sup>e</sup> intention après une récurrence (Rizzo 2020). Les protocoles de chimiothérapie FOLFOX (oxaliplatine, fluorouracil, acide folinique) et FOLFIRI (irinotécan, fluorouracil, acide folinique) sont les principaux traitements administrés à ce stade de la maladie. Aucune étude n'a montré la supériorité d'un protocole par rapport à un autre. De plus, l'étude de phase III ABC-06 a comparé le FOLFOX aux meilleurs soins de soutien comme traitement de 2<sup>e</sup> intention des cancers biliaires avancés. Une augmentation statistiquement significative, mais cliniquement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

modeste de la survie médiane globale de 0,9 mois (6,2 mois contre 5,3 mois) a été observée en faveur du FOLFOX (Rapport des risques instantanés [RRI] = 0,69 [IC95 % : 0,50 à 0,97],  $p = 0,031$ ). La survie globale à 12 mois a été de 25,9 % pour le FOLFOX contre 11,4 % dans le groupe contrôle. Dans cette étude, le taux de réponse tumorale objective a été de 5 % et la survie médiane sans progression, de 4,0 mois, avec le FOLFOX (Lamarca 2021). Le profil génétique de la tumeur des patients n'était pas connu dans cette étude. Par ailleurs, le FOLFIRI est un traitement préféré au FOLFOX dans certains centres, notamment en raison de son profil d'effets indésirables différent, bien qu'aucune étude de phase III n'ait été publiée pour ce dernier. En raison d'une efficacité limitée de la chimiothérapie ou d'un état général altéré à ce stade de la maladie, les meilleurs soins de soutien seuls peuvent être considérés.

L'analyse de l'ADN tumoral des cholangiocarcinomes a permis de montrer que les altérations génomiques sont fréquentes et variées. Le profil des mutations et leur incidence varient selon la localisation anatomique de la maladie. Les fusions ou les réarrangements du *FGFR2* sont quasi exclusifs aux cholangiocarcinomes intrahépatiques et ils sont présents généralement dans 10 à 15 % de ceux-ci, indépendamment du stade de la maladie (Boerner 2021, Lowery 2018). Ces altérations génétiques semblent davantage affecter les femmes et l'âge médian des patients paraît moins élevé que chez ceux qui n'en présentent pas. L'effet de ces altérations sur la réponse à la chimiothérapie et sur le pronostic de la maladie est incertain. Des études rétrospectives suggèrent qu'une altération du gène *FGFR2* pourrait soit être associée à un pronostic de survie globale plus favorable (Graham 2014, Jain 2018) ou être non différent comparativement à l'absence de l'altération, et ce, indépendamment de l'utilisation d'un inhibiteur du FGFR (Abou-Alfa 2021a, Boerner, Lamarca 2020, Lowery, Shroff 2021). Le tableau suivant présente les caractéristiques cliniques et pronostiques des patients atteints d'un cholangiocarcinome porteurs d'une altération du gène *FGFR2* et fait état de la variabilité du pronostic de ces patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Caractéristiques cliniques et pronostiques des patients atteints d'un cholangiocarcinome porteur d'une altération du gène *FGFR2*

Étude	Prévalence	Âge médian (ans)	Femmes (%)	Survie médiane sans progression ( <i>FGFR2f</i> c. <i>FGFR2wt</i> )	Survie globale (tous stades confondus) ( <i>FGFR2f</i> c. <i>FGFR2wt</i> )
Boerner 2021 n = 412	<i>FGFR2f</i> : 11 % <i>FGFR2a</i> : 15 %	64	54	nd	Depuis diagnostic/résection : 46,8 c. 29,6 mois, p = 0,20
Abou-Alfa 2021a n = 132	<i>FGFR2f</i> : 11 % <i>FGFRa</i> : 13 %	62	54,5	1 <sup>re</sup> intention (n = 124): 6,2 c. 7,2 mois, p = nd  2 <sup>e</sup> intention (n = 90): 5,6 c. 3,7 mois, p = nd	31,3 c. 21,8 mois, p = nd
Shroff 2021 n = 571	<i>FGFR2f</i> : 13 %	<i>FGFR2f</i> : 63 <i>FGFRwt</i> : 65	<i>FGFR2f</i> : 64 <i>FGFR2wt</i> : 48	nd	Depuis la maladie avancée : 12,1 c. 7,1 mois, p = 0,184  iCCA : 12,1 c. 7,8 mois, p = 0,375
Lamarca 2020 n = 71 iCCA	<i>FGFR2f</i> : 10 % <i>FGFR2a</i> : 15 %	nd	nd	nd	Valeur numérique nd, p > 0,1
Lowery 2018 n = 158 iCCA	<i>FGFR2f</i> : 13 %	nd	nd	RRI : 1,283 (IC 95 % 0,785-2,096), p = 0,320	nd
Jain 2018 n = 377	<i>FGFR2f</i> : 17 % <i>FGFRa</i> : 20 %	<i>FGFRa</i> : 61 <i>FGFRwt</i> : 56	<i>FGFRa</i> : 63,2 <i>FGFRwt</i> : 53,5	33,9 vs 25,4 semaines, p = 0,07	<i>FGFRa</i> vs <i>FGFRwt</i> : 37 c. 20 mois, p < 0,001  Maladie avancée/métastatique (n = 61 c. 208) : 24 mois c. 17 mois, p < 0,004
Graham 2014 n = 96 iCCA	<i>FGFR2a</i> : 13 %	<i>FGFR2a</i> : 52 <i>FGFR2wt</i> : 63	nd	125 vs 26 mois, p = 0,007	Survie spécifique au cancer (depuis la chirurgie) : 123 c. 37 mois, p = 0,039

c. : Contre; *FGFR* : Récepteur du facteur de croissance des fibroblastes; *FGFR2a* : Altérations du gène *FGFR2* (y compris les fusions); *FGFR2f* : Fusion du gène *FGFR2*; *FGFRwt* : Absence d'altération du gène *FGFR2*; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %; iCCA : Cholangiocarcinome intrahépatique; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

### Besoin de santé

Bien que des traitements de chimiothérapie soient disponibles pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention du cholangiocarcinome de stade avancé, il n'y a pas de standard de soin clairement établi. La médiane de survie globale des patients qui y sont admissibles est d'environ 6 mois dans une population non sélectionnée pour des biomarqueurs. Plusieurs altérations génomiques ont été observées pour ce site tumoral et pourraient constituer des cibles potentielles pour de nouvelles thérapies. Ainsi, il existe un grand besoin de nouveaux traitements pour le cholangiocarcinome, dotés d'un mécanisme d'action différent, plus efficaces, mieux tolérés et au mode d'administration favorable.

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude FIGHT-202 (Abou-Alfa 2020b), complétée par une mise à jour des résultats (Abou-Alfa 2021b) et des données de qualité de vie (Valle 2021), est retenue pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée, soumise par le fabricant.

### Étude FIGHT-202

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, multicohortes, sans groupe comparateur et sans insu, qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du pemigatinib. Il a été réalisé sur 146 adultes ayant un diagnostic de cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique. Pour être admis, les patients devaient avoir progressé à la suite d'au moins un traitement systémique. Le statut de performance selon l'ECOG allait de 0 à 2. L'étude inclut 3 cohortes indépendantes : 107 sujets avec fusion ou réarrangement du *FGFR2* (cohorte A), 20 sujets avec une autre altération de *FGFR* (cohorte B) et 18 sujets sans ces altérations (cohorte C). Les patients ont reçu par voie orale le pemigatinib à la dose de 13,5 mg une fois par jour des jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective de la cohorte A. Celle-ci représente la population d'intérêt pour l'évaluation. La réponse était déterminée par un comité indépendant. Les principaux résultats de la cohorte A, obtenus dans la population de patients ayant reçu au moins une dose de pemigatinib, après un suivi médian de 15,4 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

### **Principaux résultats d'efficacité dans la cohorte A de l'étude FIGHT-202 (Abou-Alfa 2020b)**

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Pemigatinib (n = 107)	
	Pourcentage de patients ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
Réponse tumorale objective <sup>b</sup>	35,5 %	26,5 % à 45,4 % <sup>c</sup>
Réponse complète	2,8 %	nd
Réponse partielle	32,7 %	nd
Survie médiane sans progression <sup>d</sup>	6,9 mois	6,2 à 9,6 mois
Durée médiane de la réponse <sup>d</sup>	n = 38 7,5 mois	5,7 à 14,5 mois
Survie médiane globale estimée <sup>d</sup>	21,1 mois	14,8 mois à non estimable

nd : Non disponible.

a Analyse principale réalisée par le comité indépendant chez la population en intention de traiter modifiée, après un suivi médian de 15,4 mois.

b Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

c Le résultat est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de la borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieur à 15 %.

d Paramètre exploratoire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Il s'agit d'une étude de phase II, sans insu et sans comparaison. Cela limite la portée des résultats.
- L'absence de comparateur ne permet pas de statuer sur l'efficacité et l'innocuité relatives du pemigatinib, d'autant plus que le pronostic des patients avec un cholangiocarcinome porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du *FGFR2* n'est pas bien caractérisé. Une étude comparant le pemigatinib à une chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI, voire aux meilleurs soins de soutien, permettrait de répondre à cette question. Elle semble réalisable, puisqu'une étude comparant l'efficacité et l'innocuité d'une autre thérapie ciblée pour le traitement du cholangiocarcinome à la même intention et ciblant une mutation génétique de prévalence similaire est publiée (Abou-Alfa 2020a).
- La présence d'un comité indépendant est rassurante pour uniformiser l'évaluation de la réponse.
- La cohorte A de l'étude inclut un nombre suffisant de sujets selon le plan statistique préétabli.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé acceptable dans le cadre d'une étude de phase II. Néanmoins, la survie sans progression ou la survie globale constituent des paramètres cliniques beaucoup plus informatifs pour évaluer l'efficacité clinique.
- Le plan statistique est adéquat pour une phase II. Le seuil de 15 % pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance est jugé plutôt faible, en particulier pour l'évaluation d'une thérapie ciblée.
- La durée médiane du suivi est considérée comme acceptable pour évaluer le paramètre d'évaluation principal et l'innocuité.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques de base des sujets et de la maladie sont suffisamment détaillées. Dans la cohorte A, l'âge médian des patients est de 56 ans, 61 % sont des femmes, 60 % proviennent d'Amérique du Nord, 74 % sont caucasiens, 95 % ont un ECOG de 0 ou 1, 82 % ont une maladie métastatique, 39 % ont reçu plus d'un traitement systémique au stade métastatique et 98 % sont atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique.
- La population à l'étude est jugée assez représentative de celle à traiter au Québec, selon les experts, notamment en raison des fortes proportions de Nord-Américains et de Caucasiens. L'âge médian de 56 ans des patients de la cohorte A montre que la population est relativement jeune, mais cela concorde avec les données publiées de la population qui présente une altération du *FGFR2*, comme mentionné précédemment. De plus, la proportion de sujets en excellent état de santé général (ECOG de 0 pour 42 % dans la cohorte A) semble très élevée, selon les experts. Ils mentionnent que cela pourrait s'expliquer notamment par l'âge médian plus faible que celui de leurs patients.

Après un suivi médian de 15,4 mois, les résultats indiquent que le pemigatinib entraîne une réponse tumorale objective chez 35,5 % des sujets de la cohorte A. Ce résultat confirme l'activité antitumorale dans la population atteinte d'un cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique dont la tumeur présente une fusion ou un réarrangement du *FGFR2*. Il est considéré comme cliniquement significatif. Dans les cohortes B et C, cette réponse était de 0 %, ce qui confirme la spécificité de l'activité de ce médicament. Dans la cohorte A, la durée médiane de la réponse est de 7,5 mois, la survie médiane sans progression est de 6,9 mois et la survie médiane globale est estimée à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

21,1 mois. Ces résultats sont jugés intéressants, bien qu'il s'agisse de paramètres exploratoires. De plus, il est difficile d'en apprécier la portée en l'absence d'un groupe contrôle. L'incertitude concernant l'effet attendu de la chimiothérapie ou des meilleurs soins de soutien dans la population d'intérêt ajoute une limite supplémentaire à l'appréciation de ces résultats.

La mise à jour présente des résultats concordants avec la publication initiale en ce qui concerne la réponse tumorale objective (Abou-Alfa 2021a). Toutefois, après un suivi médian de 27,9 mois de la cohorte A, la survie médiane globale observée est de 17,5 mois. Elle est de 13,7 mois dans le sous-groupe des non-répondants, ce qui semble appuyer l'hypothèse selon laquelle la population *FGFR2* dans l'étude, qui est plus jeune et présente un meilleur état de santé, pourrait présenter un pronostic plus favorable que l'ensemble de la population atteinte d'un cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique traitée au Québec. Il n'existe aucune donnée disponible démontrant un avantage du pemigatinib en comparaison des traitements utilisés actuellement au Québec ou des meilleurs soins de soutien.

#### *Innocuité*

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans l'ensemble de la population à l'étude sont l'hyperphosphatémie (60 %), l'alopécie (49 %), la diarrhée (47 %), une toxicité des ongles (43 %) et la fatigue (42 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 64 % des sujets. Dans l'étude, 42,5 % des sujets ont présenté des effets indésirables qui ont nécessité une interruption du traitement, 13,7 % ont nécessité une réduction de la dose et 8,9 % ont nécessité un arrêt définitif du pemigatinib. L'hyperphosphatémie est un effet indésirable spécifique aux inhibiteurs du FGFR. Dans l'étude FIGHT-202, cette toxicité était d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2) et généralement prise en charge par une approche alimentaire pouvant nécessiter l'implication d'une nutritionniste, le recours à des chélateurs de phosphate, des diurétiques ou une réduction de la dose. Une toxicité oculaire est une autre manifestation particulière possible du pemigatinib. Environ 25 % des patients de l'étude ont rapporté de la sécheresse oculaire. Un décollement séreux de la rétine a été observé chez 4,1 % des patients de l'étude FIGHT-202; la plupart ont été catégorisés comme des toxicités de grade I ou II et se sont résolus après l'interruption, la réduction de la dose ou l'arrêt du pemigatinib. Toutefois, il y a eu des cas plus graves. Il est recommandé, dans la monographie de produit, d'effectuer un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement, puis tous les 2 mois au cours des 6 premiers mois, puis tous les 3 mois, et en toute urgence en cas de symptômes visuels. Globalement, le profil d'innocuité du pemigatinib est jugé significatif. De plus, en l'absence de comparateur, il n'est pas possible de statuer sur son fardeau différentiel avec la chimiothérapie actuellement administrée à ce stade de la maladie.

#### *Qualité de vie*

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude FIGHT-202 (Valle). Elle a été évaluée au moyen des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire* EORTC-QLQ-C30 et EORTC-QLQ-BIL21 qui sont reconnus et validés. Dans la cohorte A, les taux de complétion des questionnaires étaient élevés. Les résultats suggèrent un maintien de la qualité de vie, car les différences observées n'atteignent pas la différence clinique minimale. Ainsi, le pemigatinib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients pendant le traitement. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude et de l'absence de comparateur.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité du pemigatinib à celle du régime FOLFOX et des meilleurs soins de soutien chez les patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique traités en 2<sup>e</sup> intention ou plus.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison. L'hétérogénéité des populations comparées est la principale. En effet, tous les sujets du groupe pemigatinib avaient une altération du *FGFR2*, alors que ceux des groupes FOLFOX et des meilleurs soins de soutien n'ont pas été sélectionnés selon cette caractéristique. On ne peut exclure que cette altération génomique constitue un facteur pronostique ou modificateur d'effet. La diversité de sites tumoraux observée dans les populations comparées contribue également à l'hétérogénéité, tout comme la répartition du nombre de traitements antérieurs reçus, qui diffère entre les groupes. De plus, cette comparaison indirecte est non ancrée, ce qui engendre de nombreux biais, car elle repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effets sont pris en compte, ce qui ne peut être confirmé dans le cas présent. Certaines variables jugées d'importance n'ont pas été appariées, tel le nombre de traitements préalables reçus. Finalement, une fois l'appariement réalisé, la taille effective d'échantillon du groupe pemigatinib est jugée insuffisante.

Chacune des limites relevées pourrait avoir sur les résultats une incidence importante qu'il est impossible d'estimer. En raison de celles-ci, cette comparaison indirecte n'est pas retenue.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du pemigatinib, l'INESSS a reçu une communication rédigée conjointement par 3 associations de patients. Celles-ci sont la *Canadian Organization for Rare Disorders*, la Fondation canadienne du foie et la *Cholangiocarcinoma Foundation*. Elle rapporte les résultats d'un sondage en ligne et d'entrevues de groupe ciblant spécifiquement les patients atteints d'un cholangiocarcinome ou leurs proches aidants. Parmi les 27 répondants au sondage, on compte 12 Canadiens provenant de différentes provinces, y compris le Québec. Ceux-ci étaient atteints à différents stades de la maladie et le délai depuis le diagnostic était très variable. Par ailleurs, 3 patients canadiens qui avaient un diagnostic de cholangiocarcinome avec fusion du gène *FGFR2* ont participé à une entrevue de groupe. Parmi l'ensemble des répondants, 4 patients ont reçu le pemigatinib, certains par un programme d'accès compassionnel du fabricant.

Cette lettre rapporte que le cholangiocarcinome est un cancer très rare et hautement agressif. Le parcours du patient pour en arriver à un diagnostic peut être laborieux. Il est souvent diagnostiqué à un stade avancé qui menace la survie. Ce cancer a un impact négatif majeur sur la qualité de vie en général, les activités quotidiennes, les relations interpersonnelles ainsi que sur l'état de bien-être. Peu d'options de traitement sont disponibles et il n'y en a pas qui sont spécifiques à ce diagnostic. En l'absence de tels traitements, les patients peuvent recevoir différentes combinaisons de chimiothérapie, qui ont une efficacité très limitée. En général, les thérapies ciblées sont très efficaces pour arrêter la croissance tumorale dans plusieurs types de cancers. Plus spécifiquement pour le traitement du cholangiocarcinome, plusieurs thérapies ciblées ont été évaluées dans des essais cliniques terminés ou en cours. Par conséquent, les patients atteints d'un cholangiocarcinome devraient avoir accès à des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--



tests génétiques pour déceler la présence de mutations activatrices, ce qui pourrait élargir les options thérapeutiques à des thérapies ciblées, en particulier celles visant les fusions ou les réarrangements des gènes *NTRK* et *FGFR2*, et la mutation du gène *IDH1*. Les patients qui ont reçu le pemigatinib semblent témoigner d'une expérience favorable avec ce médicament.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication d'un clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens consultés témoignent du grand besoin de santé que vivent les patients atteints d'un cholangiocarcinome. Ils reconnaissent que l'efficacité attendue de la chimiothérapie comme traitement de 2<sup>e</sup> intention est très modeste. La toxicité de la chimiothérapie, notamment les neuropathies, ainsi que les risques associés à l'installation d'un cathéter central nécessaire à son administration, sont également à considérer.

Cependant, les cliniciens déplorent la faible qualité des données soumises. En dépit d'une preuve d'efficacité et d'innocuité imparfaite, certains souhaiteraient pouvoir offrir le pemigatinib à leurs patients. Ils considèrent que ce médicament pourrait permettre un maintien de la qualité de vie, notamment parce que son administration par voie orale réduirait le nombre de visites nécessaires pour recevoir des soins. De plus, cela pourrait reporter le recours à la chimiothérapie à une intention ultérieure. Ces cliniciens jugent que le taux de réponse tumorale objective de 35,5 % de même que la durée médiane de la réponse de 7,5 mois obtenus dans l'étude FIGHT-202 sont cliniquement significatifs. D'autres cliniciens considèrent plutôt qu'il est difficile d'apprécier l'ampleur de l'efficacité, particulièrement sur la survie sans progression et la survie globale, paramètres d'évaluation les plus pertinents, pour reconnaître un éventuel bénéfice. Par ailleurs, ils jugent que la toxicité observée est significative. Le risque de décollement de la rétine, bien que rare, est une préoccupation exprimée par certains d'entre eux, car cela peut grandement altérer la qualité de vie des patients déjà très malades. C'est pourquoi la plupart des cliniciens consultés considèrent qu'il est prématuré de reconnaître actuellement un bénéfice et qu'il est préférable d'attendre d'évaluer les résultats de l'étude de phase III en cours pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du cholangiocarcinome ([NCT03656536](#)) afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du pemigatinib.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- En dépit des traitements de chimiothérapie disponibles, le pronostic des patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique ayant échoué à un 1<sup>er</sup> traitement est très sombre. Un grand besoin de santé est présent pour des traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, plus efficaces, mieux tolérés et au mode d'administration favorable.
- Le pronostic et la réponse au traitement usuel des patients présentant un cholangiocarcinome avec fusion ou réarrangement du *FGFR2* ne sont pas bien établis. Certaines publications suggèrent que cette altération génomique conférerait un caractère moins agressif à la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'ensemble des résultats repose sur une étude de faible qualité méthodologique, l'étude FIGHT-202. La cohorte A de cette étude est celle d'intérêt.
- Les résultats de cette étude montrent que le pemigatinib procure une réponse tumorale objective de 35,5 % chez les sujets présentant une fusion ou un réarrangement du *FGFR2*. Ce résultat est statistiquement significatif. Il est jugé cliniquement significatif par les experts consultés.
- Les résultats de survie sans progression et de survie globale sont difficilement interprétables, en raison de l'absence de comparateur et de l'incertitude quant au pronostic dans la population ciblée et de sa réponse à la chimiothérapie.
- Le profil d'innocuité est différent de celui observé sous l'effet des chimiothérapies de type FOLFOX ou FOLFIRI. L'hyperphosphatémie et la toxicité oculaire sont des effets indésirables propres aux inhibiteurs du FGFR. La toxicité paraît globalement significative. En l'absence de comparateur, il est difficile de statuer sur le fardeau global distinctif du pemigatinib en comparaison des traitements administrés au Québec à ce stade de la maladie.
- La qualité de vie semble se maintenir pendant le traitement.
- Les patients témoignent de l'importance d'avoir accès à des tests génétiques pour déceler les mutations activatrices qui pourraient être traitées par des thérapies ciblées. Les patients ayant été traités par le pemigatinib témoignent d'une expérience favorable de celui-ci.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant et ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du pemigatinib n'est pas reconnue pour le traitement du cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique chez les patients traités antérieurement et présentant une fusion ou un réarrangement du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2 (*FGFR2*).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position majoritaire**

- Les membres estiment que les données provenant de l'étude FIGHT-202 ne permettent pas de statuer sur les bénéfices cliniques du pemigatinib, en raison des limites méthodologiques et de la portée de cette étude.
- Bien que le taux de réponse objective obtenu soit un signal d'activité significatif, l'absence de traitement comparateur rend difficile l'appréciation de l'ampleur de l'effet du pemigatinib sur les paramètres de survie sans progression, de survie globale et de la qualité de vie. L'incertitude entourant le pronostic des patients présentant une fusion ou un réarrangement du *FGFR2* contribue également à la difficulté de quantifier l'ampleur des résultats obtenus dans l'étude.
- La toxicité du pemigatinib est non négligeable. Le risque de décollement de la rétine est particulièrement préoccupant.
- La comparaison indirecte soumise par le fabricant ne permet pas de statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du pemigatinib par rapport aux chimiothérapies standards administrées à ce stade de la maladie ou aux meilleurs soins de soutien dans la population d'intérêt.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Bien qu'il existe un besoin de santé chez la population atteinte d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique, présentant une fusion ou un réarrangement du *FGFR2*, les données évaluées ne permettent pas d'établir que le pemigatinib pourrait le combler. Des données supplémentaires provenant d'une comparaison directe ou d'une comparaison indirecte de meilleure qualité sont nécessaires pour confirmer son efficacité et son innocuité.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Le pourcentage de réponse tumorale objective observé dans l'étude FIGHT-202 est élevé en comparaison de ce qui est attendu des protocoles FOLFOX ou FOLFIRI chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome, sans égard aux altérations génomiques.
- Bien que significative, la toxicité du pemigatinib est gérable.
- La voie d'administration orale du pemigatinib est préférable à celles des chimiothérapies actuellement administrées à ce stade de la maladie, ce qui pourrait améliorer la qualité de vie des patients traités.
- Le besoin de santé à combler est grand et mal comblé par les traitements actuels. Le pemigatinib pourrait offrir une option supplémentaire de traitement.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Abou-Alfa GK, Bibeau K, Schultz N, et coll.** Effect of *FGFR2* alterations on survival in patients receiving systemic chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2021a; 39(3\_suppl):303.
- **Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et coll.** Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020a;21(6):796-807.
- **Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et coll.** Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020b;21:671-84.
- **Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et coll.** Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma (CCA): Update of FIGHT-202. *J Clin Oncol* 2021b;39(15\_suppl) (supplement 1):4086.
- **Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et coll.** Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European network for the study of cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:261-80.
- **Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et coll.** Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(9):557-88.
- **Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et coll.** Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2019;71(1):104-14.
- **Boerner T, Drill E, Pak LM, et coll.** Genetic determinants of outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2021;74(3):1429-44.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **European Medicines Agency (EMA).** 25 février 2021. Assessment report, Pemazyre. International non-proprietary name: pemigatinib. Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- **Food and Drug Administration.** 30 mai 2020. NDA/BLA Multi-discipline review and evaluation, Pemazyre. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/213736Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213736Orig1s000MultidisciplineR.pdf)
- **Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, et coll.** Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45(8): 1630-8.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Incyte Corporation.** Monographie de produit PEMAZYRE<sup>MC</sup>. Wilmington, États-Unis: 8 septembre 2021.
- **Jain A, Borad MJ, Kelley RK, et coll.** Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: a unique clinical phenotype. JCO Precision Oncology 2018(2):1-12.
- **Javle MM, Sadeghi S, El-Khoueiry AB, et coll.** A retrospective analysis of post second-line chemotherapy treatment outcomes for patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma and *FGFR2* fusions. J Clin Oncol 2020;38(15\_suppl):4591.
- **Lamarca A, Kapacee Z, Breeze M, et coll.** Molecular profiling in daily clinical practice: practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers. J Clin Med 2020;9(9):2854.
- **Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et coll.** Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2021;22:690-701.
- **Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et coll.** Comprehensive molecular profiling of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas: potential targets for intervention. Clin Cancer Res 2018;24(17):4154-61.
- **Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et coll.** Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. Nat Rev Clin Oncol 2018;15(2):95-111.
- **Rizzo A, Ricci AD, Tober N, et coll.** Second-line treatment in advanced biliary tract cancer: today and tomorrow. Anticancer res 2020;40(6):3013-30.
- **Shroff RT, Rearden J, Li A, et coll.** Natural history of patients (pts) with advanced cholangiocarcinoma (CCA) with *FGFR2* gene fusion/rearrangement or wild-type (WT) *FGFR2*. J Clin Oncol 2021;39(15\_suppl):4089.
- **Valle JW, Kristen B, Yohan C, et coll.** Longitudinal evaluation of quality of life (QoL) in patients (Pts) with *FGFR2*-driven cholangiocarcinoma (CCA) treated with pemigatinib. J Clin Oncol 2021;39(3):276.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).