

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pémigatinib (Pemazyre)

Indication : Dans le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement.

Promoteur : Incyte Biosciences Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement du pémigatinib?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser le pémigatinib dans le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* (récepteur 2 des facteurs de croissance des fibroblastes) chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes cliniques examinées par l'ACMTS ne sont pas assez solides pour démontrer que le traitement par le pémigatinib procure un bénéfice aux patients atteints de cholangiocarcinome. On ignore si le médicament entraînerait de meilleures issues pour les patients que les traitements actuellement offerts.
- Les patients soulèvent un besoin de traitements qui améliorent la réponse tumorale, retardent la progression de la maladie et améliorent la qualité de vie. On ne peut être certain que le pémigatinib répond à ce besoin.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cholangiocarcinome?

Le cholangiocarcinome est un type de cancer qui se développe dans les voies biliaires. Il s'agit d'une maladie rare dont le nombre de nouveaux cas diagnostiqués s'élève à environ 400 par année au Canada. Les modifications génétiques du *FGFR2* sont rares et surviennent chez de 10 % à 20 % des patients atteints d'un cholangiocarcinome. On s'attend à ce qu'environ 10 % des patients soient en vie après 5 ans.

Besoins non comblés en contexte de cholangiocarcinome

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement de référence contre le cholangiocarcinome pour les patients chez qui le traitement de première intention a échoué. Les traitements qui leur sont offerts ont une efficacité limitée et sont associés à de nombreux effets secondaires.

Combien coûte le pémigatinib?

Le traitement par le pémigatinib coûterait, en moyenne, 15 499 \$ par 28 jours (en supposant l'administration par voie orale de 13,5 mg de pémigatinib une fois par jour pendant 14 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, selon des cycles de 21 jours).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le pémigatinib dans le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement.

Justification

Un essai clinique ouvert de phase II à un seul groupe de traitement (FIGHT-202) évalue l'efficacité et l'innocuité du pémigatinib dans une cohorte de patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé, métastatique ou inopérable, avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* et dont le traitement antérieur a échoué (N = 107). Bien que 35,5 % des patients (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 26,50 à 45,35) montrent une réponse objective (critère d'évaluation principal), il subsiste un degré élevé d'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice clinique attribuable directement au pémigatinib en raison des limites associées au devis de l'essai. En outre, comme cet essai ne comporte qu'un groupe de traitement, le bénéfice clinique potentiel du pémigatinib par rapport à d'autres options thérapeutiques pertinentes demeure inconnu. Le promoteur a soumis une comparaison de traitements indirecte (CTI) entre le pémigatinib et un comparateur pertinent utilisé au Canada (FOLFOX), mais l'analyse comporte des limites importantes et aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité comparative en ce qui concerne les critères d'évaluation de la survie (p. ex. la survie sans progression [SSP] et la survie globale [SG]). Les patients soulèvent un besoin de traitements qui améliorent la réponse tumorale, retardent la progression de la maladie et améliorent la qualité de vie, mais le CEEP n'est pas certain que le pémigatinib réponde à ce besoin étant donné les limites associées aux données probantes soumises à l'examen.

Bien que le CEEP reconnaisse la rareté des cas de cholangiocarcinome présentant une modification du gène *FGFR2* et le besoin d'options thérapeutiques plus efficaces dans le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec modification du gène *FGFR2* chez le patient ayant déjà reçu un traitement, il en arrive à la conclusion qu'il manque de données probantes pour établir que le pémigatinib comble ce besoin.

Points de discussion

- Le CEEP reconnaît qu'étant donné la rareté des cas de cholangiocarcinome présentant une modification du gène *FGFR2*, un essai clinique randomisé de phase III sur le pémigatinib ne serait probablement pas réalisable dans ce contexte et qu'un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques plus efficaces dans le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec modification du gène *FGFR2* chez le patient ayant déjà reçu un traitement. Toutefois, il conclut que les données probantes sont insuffisantes pour établir que le pémigatinib répond au besoin d'options thérapeutiques efficaces compte tenu de l'incertitude des résultats de l'essai FIGHT-202.

- Bien que le CEEP considère que le pémigatinib produit une activité antitumorale sur la base de la réponse tumorale constatée pour le pémigatinib dans l'essai FIGHT-202, il est préoccupé par les limites et les biais propres aux essais non comparatifs de petite taille et leur risque de fournir des estimations peu fiables de l'efficacité. L'essai FIGHT-202 ne comporte aucune analyse en bonne et due forme de la signification statistique; par conséquent, aucune conclusion solide ne peut être tirée concernant l'activité antitumorale du pémigatinib.
- Étant donné l'absence de données probantes comparatives directes entre le pémigatinib et d'autres traitements utilisés actuellement contre le cholangiocarcinome, le CEEP s'est penché sur une CTI soumise par le promoteur qui compare l'efficacité du pémigatinib à celle du protocole FOLFOX en combinaison avec le traitement symptomatique optimal (TSO) et à celle du TSO seul. Les résultats de la CTI montrent que le pémigatinib est supérieur au protocole FOLFOX en combinaison avec le TSO et au TSO seul pour ce qui est de la SG et au protocole FOLFOX en combinaison avec le TSO pour ce qui est de la SSP. Toutefois, cette CTI est associée à des limites importantes telles que l'hétérogénéité des devis et des populations des essais (y compris l'incapacité d'évaluer les effets comparatifs chez les patients présentant des mutations du gène *FGFR2*; [REDACTED] et les sièges des tumeurs primitives) et l'incapacité d'effectuer des ajustements pour tenir compte de tous les facteurs de confusion et de toutes les variables pronostiques possibles dans la comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) sans comparateur commun, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité comparative du pémigatinib et du protocole FOLFOX. Le promoteur a fourni un sous-groupe supplémentaire et des analyses réalisées à postériori pour explorer les répercussions possibles de l'hétérogénéité entre les essais liée aux mutations du gène *FGFR2*, aux traitements anticancéreux antérieurs et aux sièges des tumeurs primitives. Toutefois, plusieurs limites méthodologiques empêchent le CEEP de tirer des conclusions définitives à partir des résultats de ces autres analyses.
- Le CEEP ne peut tirer aucune conclusion définitive à partir des résultats rapportés par les patients de nature exploratoire analysés dans l'essai FIGHT-202 étant donné le devis ouvert et non comparatif de cet essai, l'absence d'une analyse prédéfinie des données relatives aux résultats rapportés par les patients, [REDACTED].
- Le CEEP s'est penché sur les besoins à combler des patients, dont l'ajout d'options thérapeutiques, l'amélioration de la qualité de vie, la maîtrise de la progression de la maladie et les bénéfices durables ou la guérison. Bien qu'il reconnaisse que le pémigatinib constituerait une autre option thérapeutique, les données probantes sont insuffisantes et il n'est pas certain que ce médicament comble les besoins des patients en matière d'amélioration de la qualité de vie, de ralentissement de la progression de la maladie et de bénéfices durables.
- Bien que les résultats mis à jour à la date limite de collecte des données du 8 juillet 2021 de l'essai FIGHT-202 concordent avec ceux obtenus aux dates limites de collecte des données antérieures, ils ne pallient pas les principales limites soulevées de l'essai, dont le devis non comparatif et l'absence de mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme.

Contexte

Le pémigatinib est approuvé par Santé Canada dans le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement. Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine kinase à petite molécule des récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (*FGFR*) qui possède une activité antitumorale. Les *FGFR* sont des récepteurs tyrosine kinase qui activent les voies de signalisation des cellules tumorales. Le pémigatinib est un inhibiteur à prise orale puissant et sélectif des *FGFR1*, *FGFR2* et *FGFR3*. Le pémigatinib administré par voie orale est offert en comprimés de 4,5 mg, de 9 mg et de 13,5 mg. La posologie de départ recommandée est de 13,5 mg une fois par jour pendant 14 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, selon des cycles de 21 jours. Conformément à la monographie du produit, le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. En outre, il est recommandé d'instaurer un régime alimentaire faible en phosphate lorsque le taux de phosphate est supérieur à 5,5 mg/dl et d'envisager l'ajout d'un traitement hypophosphatémiant lorsque ce taux est supérieur à 7 mg/dl. La dose du traitement hypophosphatémiant doit être modifiée jusqu'à ce que le taux de phosphate redescende sous la barre des 7 mg/dl. Il est recommandé d'envisager d'interrompre le traitement hypophosphatémiant pendant les pauses du traitement par le pémigatinib ou si le taux de phosphate chute sous la normale.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un essai clinique de phase II à un seul groupe de traitement mené chez des adultes atteints d'un cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* ayant déjà reçu un traitement;
- les observations de patients recueillies par trois groupes de défense des intérêts des patients et soumises sous la forme d'un exposé conjoint dans le cadre de cet examen : la Fondation canadienne du foie (FCF), la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) et la Cholangiocarcinoma Foundation (CCF);
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cholangiocarcinome;
- les observations présentées par deux groupes de cliniciens, soit le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gastro-intestinaux de Santé Ontario (Action cancer Ontario) (CCM-CGI) et le Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network (CGOEN) avec d'autres médecins traitant les cholangiocarcinomes;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients, la FCF, la CORD et la CCF, ont présenté conjointement un exposé des observations de patients dans le cadre de cet examen. Les observations reposent sur un sondage en ligne et un groupe de discussion virtuel dont 27 répondants au total (15 patients ayant reçu un diagnostic de cholangiocarcinome [dont 4 présentant des fusions du gène *FGFR2*], 2 patients présentant des symptômes de cholangiocarcinome, mais qui n'ont pas reçu de diagnostic et 10 aidants ou membres de la famille de patients atteints d'un cholangiocarcinome) ont été pris en compte.

Divers symptômes du cholangiocarcinome ont des incidences sur les activités quotidiennes des répondants (dont leur vie sociale, professionnelle et scolaire et leurs relations), entraînant des effets néfastes sur leur qualité de vie. Ils mentionnent tout particulièrement des problèmes d'intimité ou de libido, de la fatigue et de l'anxiété. D'autres symptômes ressentis fréquemment sont la perte de poids involontaire, l'insomnie, les problèmes gastro-intestinaux, les douleurs abdominales, la constipation, la dépression et la neuropathie. Selon les trois groupes de défense des intérêts des patients, le diagnostic tardif, le mauvais diagnostic et le manque de spécialistes et d'options thérapeutiques pour ce type rare de cancer contribuent grandement aux sentiments de stress et d'anxiété des patients et peuvent retarder ou éliminer l'utilisation d'options thérapeutiques.

Les patients s'attendent à ce que tout nouveau médicament ou traitement améliore les principaux critères d'évaluation que sont la qualité de vie, la réponse tumorale et le ralentissement de la progression de la maladie, et qu'il constitue un choix thérapeutique supplémentaire. En outre, les trois groupes de patients soulignent que l'identification des mutations et la mise au point de traitements ciblés sont perçues par les répondants comme étant très importantes et qu'elles raviveraient l'espoir de trouver des options permettant d'en guérir. Quatre répondants mentionnent avoir déjà été traités par le pémigatinib et indiquent dans l'ensemble peu de problèmes à composer avec ses effets secondaires.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'à l'heure actuelle, aucune option thérapeutique de deuxième intention n'est financée. Le traitement palliatif (p. ex., FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU et capécitabine) et le traitement symptomatique optimal (TSO) sont recommandés pour les patients visés. Un besoin subsiste en matière de traitements efficaces présentant des profils de toxicité acceptables qui parviennent à maîtriser la maladie, retardent l'aggravation des symptômes, maintiennent la qualité de vie liée à la santé (QVLS), retardent la progression de la maladie et prolongent la survie. Le pémigatinib devrait être utilisé dans le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec fusion ou réarrangement du gène *FGFR2* chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement, conformément à l'essai FIGHT-202. Parmi les patients recrutés dans la cohorte A de l'essai FIGHT-202, on ne trouve aucun sous-groupe de patients chez qui le pémigatinib pourrait convenir le mieux ou être le moins profitable. Il serait acceptable de généraliser les résultats de la cohorte A aux patients présentant à la fois des modifications du gène *FGFR2* et une intolérance au traitement de première intention.

Les patients pourraient être admissibles au traitement par le pémigatinib s'ils présentent une modification du gène *FGFR2*. L'évaluation clinique de la réponse au traitement par le pémigatinib comprendrait des examens réguliers d'imagerie radiologique (TDM et IRM) et un test de détection du biomarqueur CA19-9 tous les deux ou trois mois pour savoir s'il y a progression de la maladie. En outre, le patient subirait une évaluation clinique par un oncologue (évaluation des symptômes de la maladie et de l'indice fonctionnel) toutes les trois ou quatre semaines. Les réponses au traitement les plus importantes sur le plan clinique sont la maîtrise de la maladie (stabilité de la maladie ou réponse), l'amélioration des symptômes liés à la maladie, une meilleure maîtrise de la douleur, la prise de poids, le retour à un mode de vie plus actif, le maintien de la QVLS et la prolongation de la SSP et de la SG. Une toxicité acceptable liée au médicament constitue également un critère d'évaluation d'importance clinique.

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le traitement par le pémigatinib doit cesser s'il y a progression de la maladie, détérioration de l'indice fonctionnel, intolérance au traitement ou apparition d'effets toxiques inacceptables (qui ne peuvent être atténués par des reports ou des réductions de doses), ou le patient peut ne pas vouloir poursuivre le traitement.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont présenté des exposés, soit le CCM-CGI de Santé Ontario (Action cancer Ontario) et le CGOEN avec d'autres médecins traitant les cholangiocarcinomes. Leurs points de vue concordent en général avec ceux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS : les objectifs de traitement les plus importants sont l'atteinte de la maîtrise de la maladie, le ralentissement de l'aggravation des symptômes, le maintien de la QVLS, le ralentissement de la progression de la maladie, la prolongation de la survie et le profil de toxicité acceptable. Les cliniciens du CGOEN soulignent également que la commodité de l'administration par voie orale du pémigatinib contribuerait à l'amélioration de la qualité de vie des patients, car cela exigerait moins de visites au centre de cancérologie et de temps d'occupation au fauteuil comparativement à d'autres options thérapeutiques. Il serait acceptable d'envisager le traitement par le pémigatinib dès le départ chez les patients jugés inaptes à la chimiothérapie de première intention classique, mais ce traitement serait le moins approprié chez les patients présentant une altération du fonctionnement hépatique ou une hyperbilirubinémie importante. Les deux groupes de cliniciens s'attendent à ce que le pémigatinib procure un bénéfice d'importance clinique et une efficacité accrue qui pourraient entraîner une amélioration de la qualité de vie.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments présentent des observations sur tout médicament soumis aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS; ils soulèvent les aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation. Ils font remarquer que le traitement de première intention de référence contre le cholangiocarcinome au stade avancé ou métastatique est la gemcitabine et le cisplatine et qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement de référence pour les patients chez qui ce traitement de première intention échoue. Le pémigatinib administré par voie orale permettrait la délivrance et l'administration du médicament en milieu ambulatoire. L'analyse du gène *FGFR2* n'est pas systématiquement possible ni financée dans les provinces et territoires. Des questions ont été posées aux cliniciens experts consultés par l'ACMTS concernant la mise en œuvre du traitement par le pémigatinib. La plupart des questions liées à la mise en œuvre concernent la population de patients admissibles (c.-à-d. les traitements systémiques antérieurs et l'indice

fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]), le traitement des patients qui suivent actuellement un traitement de deuxième intention et l'analyse du gène *FGFR2*.

Données probantes cliniques

L'essai FIGHT-202 est un essai clinique de phase II, multicentrique, à un seul groupe de traitement et mené en mode ouvert qui évalue l'efficacité et l'innocuité du pémigatinib chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, présentant des modifications du gène *FGFR2*, d'autres modifications de *FGF/FGFR* ou ne présentant aucune modification de *FGF/FGFR* chez qui le traitement antérieur a échoué. Les patients sont répartis dans trois cohortes selon le statut mutationnel de *FGF/FGFR* du patient (cohorte A : fusions ou réarrangements du gène *FGFR2*; cohorte B : autres modifications de *FGF/FGFR* que les fusions ou les réarrangements du gène *FGFR2*; cohorte C : aucune modification de *FGF/FGFR*). Cet examen de l'ACMTS ne porte que sur la cohorte A, car les cohortes B et C ne font pas partie des critères de la demande de remboursement et ne sont pas approuvées dans l'avis de conformité avec conditions de Santé Canada; elles débordent donc du cadre de l'examen. Les 147 patients recrutés ont reçu le pémigatinib par voie orale (13,5 mg une fois par jour selon un schéma posologique de deux semaines de traitement suivies d'une semaine sans traitement pour chaque cycle de 21 jours). Le critère d'évaluation principal est le taux de réponse objective (TRO) dans la cohorte A et les critères d'évaluation secondaires sont le TRO dans les cohortes B, A plus B et C, de même que la SSP, la durée de la réponse (DR), le taux de maîtrise de la maladie (TMM), la SG et l'innocuité évalués dans chacune des trois cohortes. La QVLS et la gravité des symptômes sont des critères d'évaluation exploratoires.

Au début de l'essai, 107 patients présentent un statut confirmé de fusion ou de réarrangement du gène *FGFR2* et sont regroupés dans la cohorte A. La cohorte B est composée de 20 patients présentant d'autres modifications de *FGF/FGFR* que celles du gène *FGFR2* et la cohorte C comprend 18 patients chez qui on n'a dépisté aucune modification de *FGF/FGFR*. Un patient réparti dans un groupe « indéterminé » n'a pu être admis à l'une des trois cohortes, car les résultats locaux du statut mutationnel de *FGF/FGFR* n'ont pu être confirmés par le laboratoire de génomique central. Chez les patients de la cohorte A, l'âge moyen est de 55,3 ans (écart-type [ÉT] : 12,02), la plupart des patients sont des femmes (60,7 %) et ils ont été recrutés dans des centres situés en Amérique du Nord (59,8 %) ou en Europe (29,9 %). Pratiquement tous les patients (89 % de l'ensemble des patients et 98,1 % des patients de la cohorte A) sont atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique. La majorité des patients de la cohorte A ont des métastases (82,2 %), les foyers métastatiques les plus fréquents étant les poumons (54,2 %) et les nœuds lymphatiques (53,3 %). La durée médiane depuis le diagnostic est de 1,28 an (étendue de 0,03 à 11,1 ans) chez les patients de la cohorte A. La majorité des patients de cette cohorte ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (53,3 %) et tous les patients ont déjà reçu au moins un traitement systémique contre la maladie au stade avancé ou métastatique (60,7 % des patients ont reçu un traitement, 27,1 % en ont reçu deux et 12,1 % en ont reçu au moins trois). Chez la plupart des patients de la cohorte A, les fonctionnements rénal et hépatique sont normaux ou présentent une insuffisance légère (fonctionnement rénal : normal chez 39,3 % des patients et insuffisance légère chez 43,9 % des patients; fonctionnement hépatique : normal chez 44,9 % des patients et insuffisance légère chez 48,6 % des patients).

Comme il a été prédéterminé dans le plan d'analyse statistique, une analyse de futilité a été réalisée. Le moment de l'analyse ultérieure (22 mars 2019) auquel le seuil prédéfini (c.-à-d. limite inférieure de l'IC à 95 % supérieure à 15 % pour le TRO) serait évalué n'a pas été prédéterminé dans le plan d'analyse statistique; toutefois, le moment proposé par le promoteur a été accepté par la Food and Drug Administration (FDA) durant son processus d'examen concernant le pémigatinib. Deux autres analyses actualisées ont été effectuées aux dates limites de collecte des données du mois d'août 2019 et du mois d'avril 2020, la première étant une mise à jour de quatre mois sur l'innocuité exigée pour la demande d'autorisation de mise en marché d'un nouveau médicament de la FDA, la deuxième ayant été réalisée pour appuyer les résumés des données sur l'innocuité pour une autre indication présentée ailleurs qu'au Canada. Comme à la date limite de collecte des données du 7 avril 2020 l'essai compte un patient de plus dans la cohorte A, recruté après la date limite de collecte des données du 30 août 2019, certaines analyses de l'efficacité (c.-à-d. celles relatives aux critères d'évaluation de la survie et de la réponse) ont été réalisées en plus des analyses d'innocuité, puis fournies aux organismes de réglementation compétents.

Efficacité

La cohorte A de l'essai FIGHT-202 atteint le seuil prédéfini d'un résultat positif (limite inférieure de l'IC à 95 % supérieure à 15 % pour le TRO). À la date limite de collecte des données du 22 mars 2019, après un suivi médian de 15,44 mois, la proportion de patients ayant obtenu une réponse objective (critère d'évaluation principal de la cohorte A) est de 35,5 % (IC à 95 % de 26,50 à 45,35). Au total, 3 patients ont obtenu une réponse complète (RC), 35 patients une réponse partielle (RP) et 50 patients ont obtenu une maladie stable (MS) comme meilleure réponse; le TMM est de 82,2 %. En général, les résultats relatifs au TRO fondés sur l'évaluation du chercheur concordent avec ceux reposant sur un comité d'examen indépendant. À la date limite de collecte des données du 7 avril 2020, la proportion de patients ayant obtenu une réponse objective est de 37,0 % (N = 40) (IC à 95 % de 27,94 à 46,86), dont 4 patients (3,7 %) ont obtenu une RC et 36 patients (33,3 %) une RP. Une MS comme meilleure réponse au traitement a été obtenue chez 49 patients (45,4 %). Selon les résultats relatifs au TRO dans le sous-groupe d'intérêt, les effets du traitement sur le TRO pour les sous-groupes des indices fonctionnels ECOG de 0 et de 1 plus 2 concordent généralement avec ceux de l'ensemble de la population de la cohorte A. Chez les 40 patients qui ont obtenu une réponse objective, la DR médiane est de 8,08 mois (IC à 95 % de 5,65 à 13,14). Les probabilités de maintenir une réponse pendant au moins [REDACTED] sont respectivement de [REDACTED].

À la date limite de collecte des données la plus récente (7 avril 2020), la durée médiane du suivi est de 27,9 mois dans la cohorte A. La SG médiane est de 17,48 mois (IC à 95 % de 14,42 à 22,93). La probabilité de survie des patients est de 76,1 % (IC à 95 % de 66,7 à 83,2) après 9 mois et de 67,3 % (IC à 95 % de 57,4 à 75,4) après 12 mois. La SSP médiane est de 7,03 mois (IC à 95 % de 6,08 à 10,48). Les probabilités de SSP après [REDACTED] mois sont de [REDACTED] et de [REDACTED].

À la date limite de collecte des données du 22 mars 2019, la proportion de patients ayant obtenu la meilleure réponse correspondant à une RC à une RP et à une MS est de 82,2 % (N = 88) (IC à 95 % de 73,7 à 89,0), dont 3 patients (2,8 %) ont obtenu une RC, 35 patients (32,7 %) une RP et 50 patients (46,7 %) une MS pendant au moins 39 jours depuis la première dose de pémigatinib. Les résultats relatifs au TMM fondés sur l'évaluation du chercheur concordent généralement avec ceux fondés sur le comité d'examen indépendant; [REDACTED].

Les statistiques sommaires descriptives des scores observés aux questionnaires sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement contre le cancer de 30 questions (EORTC QLQ-C30) et du module 21 propre au cholangiocarcinome et au cancer de la vésicule biliaire (EORTC QLQ-BIL21) du début de l'essai à [REDACTED]

[REDACTED]. Une analyse effectuée à postériori évalue les variations moyennes observées du début de l'essai à la semaine 16 par sous-groupe de patients (c.-à-d. les patients ayant obtenu une RC ou une RP, une MS ou une progression de la maladie [PM]). Les résultats laissent entendre que les variations depuis le début de l'essai semblent plus avantageuses chez les patients ayant obtenu une RC ou une RP, ou une MS que chez ceux qui ont connu une PM.

Innocuité

À la date limite de collecte des données du 22 mars 2019, tous les patients de la cohorte A ont connu au moins un événement indésirable apparu au traitement (EIAT). Les EIAT les plus souvent signalés sont l'alopécie (58,9 %), l'hyperphosphatémie (55,1 %), la diarrhée (52,3 %), la dysgueusie (47,7 %), la fatigue (44,9 %) et la nausée (40,2 %). Le pourcentage de patients ayant subi des EIAT graves est de 40,2 % dans la cohorte A. Les EIAT graves survenus le plus souvent sont la pyrexie (4,7 %), la cholangite (3,7 %) et la cholangite infectieuse (2,8 %). Des EIAT ont donné lieu à un abandon du traitement à l'étude chez 4,7 % des patients de la cohorte A.

À la date limite de collecte des données du 22 mars 2019, les effets toxiques unguéaux survenus le plus souvent dans la cohorte A sont l'onychomadèse (12,1 %), la décoloration des ongles (11,2 %), la dystrophie des ongles (9,3 %), l'onycholyse (9,3 %), la paronychie et l'onychoclasie (8,4 % chacune), et aucun cas grave d'effet toxique unguéal n'est survenu. Le pourcentage de patients ayant subi un décollement séreux de la rétine dans la cohorte A est de 3,7 %. Le pourcentage de patients ayant subi une hyperphosphatémie dans cette même cohorte est de 57,9 % et aucun cas grave d'hyperphosphatémie n'est survenu. Le pourcentage de patients ayant subi une hypophosphatémie dans la cohorte A est de 25,2 %, et aucun cas grave d'hypophosphatémie n'est survenu.

Évaluation critique

Le principal objectif des essais cliniques de phase II, randomisés ou pas, consiste à étayer l'innocuité du nouveau médicament à l'étude et à voir si son effet estimé est suffisamment important pour le confirmer dans des essais cliniques de phase III. Les essais de phase II ne permettent pas prédire avec précision l'efficacité et l'innocuité des traitements. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS font remarquer que malgré le besoin énorme à combler, un essai clinique randomisé portant sur un traitement ciblé, comme celui par le pémigatinib, par rapport aux traitements de deuxième intention offerts actuellement dans la pratique clinique canadienne ne serait probablement pas réalisable dans ce contexte. L'essai FIGHT-202 ne comporte aucune analyse de la signification statistique ni mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme, et l'ampleur de l'effet du traitement est exprimée sous forme d'estimations ponctuelles avec des IC à 95 %. Une probabilité supérieure à 95 % d'avoir un IC à 95 % dont la limite inférieure est supérieure à 15 % pour le TRO dans la cohorte A est à l'origine de la détermination de la taille de l'échantillon et est considérée comme étant le seuil d'un résultat positif dans l'essai. Les analyses par sous-groupes sont de nature non inférentielle, les grands IC reflètent l'incertitude des estimations de l'effet et la petite taille des échantillons limite la généralisabilité des résultats à une population plus vaste. L'interprétation des critères d'évaluation reposant sur le délai avant la survenue d'un événement, comme

la SG ou la SSP, est limitée dans les essais à un seul groupe de traitement; comme tous les patients de la cohorte A reçoivent le même traitement, la mesure dans laquelle la survie constatée est attribuable à l'évolution naturelle de la tumeur ou à l'intervention demeure incertaine. Bien que des données probantes génétiques et fonctionnelles solides montrent que les modifications génétiques du *FGFR* peuvent entraîner la formation de tumeurs, on ne sait pas si les patients présentant une modification du gène *FGFR2* représentent un sous-groupe de pronostic distinct. Les résultats rapportés par les patients ne sont pas concluants étant donné le devis ouvert et non comparatif de l'essai, l'absence d'une analyse prédéfinie des données relatives aux résultats rapportés par les patients, [REDACTED]

Comparaisons indirectes

Description des études

Deux essais, soit l'essai FIGHT-202 et l'essai ABC-06, font partie de la CTI présentée par le promoteur. Il s'agit d'une CIA entre la cohorte A de l'essai FIGHT-202 et chacun des deux groupes de traitement de l'essai ABC-06. L'essai ABC-06 compare un protocole FOLFOX modifié (FOLFOXm) (oxaliplatine, acide folinique [appelé aussi leucovorine] et fluorouracile) en combinaison avec le TSO au TSO seul chez des patients atteints d'un cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique. La cohorte A de l'essai FIGHT-202 ne comprend que des patients atteints d'un cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique présentant une mutation du gène *FGFR2*.

Efficacité

Les résultats de la CTI montrent que le pémgatinib est supérieur au protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO, de même qu'au TSO seul pour ce qui est de la SSP et de la SG. La SG médiane est de [REDACTED] mois (limite inférieure de [REDACTED]) pour le groupe du pémgatinib par rapport à [REDACTED] mois pour celui du protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO, d'après les données collectées au 22 mars 2019 pour l'essai FIGHT-202. Le rapport des risques instantanés correspondant est de 0,209 (IC à 95 % de 0,127 à 0,313). En utilisant les résultats obtenus à la date limite de collecte des données du 7 avril 2020, ce rapport est de [REDACTED].

La SG médiane est de [REDACTED] pour le groupe du pémgatinib par rapport à [REDACTED] mois pour celui du TSO seul, d'après les données collectées au 22 mars 2019 pour l'essai FIGHT-202. Le rapport des risques instantanés correspondant est de 0,163 (IC à 95 % de 0,099 à 0,249). En utilisant les résultats obtenus à la date limite de collecte des données du 7 avril 2020, ce rapport est de [REDACTED].

La SSP médiane est de [REDACTED] mois pour le groupe du pémgatinib par rapport à [REDACTED] mois pour celui du protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO, d'après les données collectées au 22 mars 2019 pour l'essai FIGHT-202. Le rapport des risques instantanés correspondant est de 0,436 (IC à 95 % de 0,319 à 0,599). En utilisant les résultats obtenus à la date limite de collecte des données du 7 avril 2020, ce rapport est de [REDACTED].

La SSP pour la comparaison pémgatinib et TSO seul n'a pas été évaluée.

Innocuité

La CTI présentée par le promoteur ne comprend pas de comparaison quant aux effets néfastes et à l'innocuité.

Évaluation critique

L'évaluation critique de l'ACMTS soulève des limites concernant la CIA sans comparateur commun soumise par le promoteur, dont l'hétérogénéité des devis et des populations des essais, de même que l'incapacité d'effectuer des ajustements pour tenir compte de tous les facteurs de confusion et de toutes les variables pronostiques possibles, ce qui limite la capacité d'interpréter les effets thérapeutiques relatifs observés entre le pémigatinib et les autres traitements. Il y a des différences fondamentales entre les essais FIGHT-202 et ABC-06. En particulier, les modifications du gène *FGFR2* ne sont pas signalées dans l'essai ABC-06. Étant donné que ces modifications surviennent presque exclusivement dans les cas de cholangiocarcinome intrahépatique et que leur prévalence est inférieure à 20 % pour ce type de cancer, il y a probablement une grande disparité entre les populations des essais concernant le statut mutationnel du gène *FGFR2*. L'essai FIGHT-202 ne compte que des patients atteints d'un cholangiocarcinome, tandis que l'essai ABC-06 compte des patients atteints d'un cancer des voies biliaires qui, en plus du cholangiocarcinome, comprend le cancer de la vésicule biliaire et l'ampullome. Au total, 98 % des patients de la cohorte A de l'essai FIGHT-202 sont atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique comparativement à 42 % des patients du groupe du protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO et à 47 % des patients du groupe du TSO seul. Comme le type de maladie et le statut mutationnel du gène *FGFR2* sont plus restreints dans l'essai FIGHT-202, ces différences n'ont pu être palliées par l'intermédiaire de la pondération des patients dans le groupe du pémigatinib.

On ignore si après la pondération le groupe du pémigatinib ressemble plus ou moins aux groupes de l'essai ASC-06 concernant les traitements antérieurs, car le processus de pondération ne prend pas en compte le nombre de traitements systémiques antérieurs.

La taille effective de l'échantillon du groupe du pémigatinib a été réduite d'environ [REDACTED] après la pondération au groupe du protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO et à celui du TSO seul, et on ignore dans quelle mesure les groupes du pémigatinib après la pondération sont représentatifs de la cohorte A de l'essai FIGHT-202.

On ne dispose pas de comparaisons entre le pémigatinib et d'autres comparateurs pertinents (FOLFIRI, 5-fluorouracile en monothérapie ou en combinaison avec le cisplatine ou l'oxaliplatine, de même que la capécitabine en monothérapie ou en combinaison avec le cisplatine ou l'oxaliplatine). Le protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO est le seul traitement au-delà du contexte de première intention sur lequel on trouve des données probantes issues d'essais cliniques randomisés de phase III.

Les CIA ne peuvent tenir compte de différences inconnues entre les essais; par conséquent, il se peut que les estimations de la CIA introduisent un biais provenant de facteurs de confusion inconnus. [REDACTED]

Autres données probantes pertinentes

La synthèse d'un autre rapport pertinent fait partie de la demande soumise à l'ACMTS par le promoteur. L'essai FIGHT-101 est un essai de prolongation de phase I et II en cours, à

doses croissantes et mené en mode ouvert sur le pémigatinib contre des tumeurs malignes avancées, avec ou sans modification de *FGF/FGFR*, chez des participants ayant déjà reçu un traitement. Au mois de février 2019, l'essai FIGHT-101 compte 160 participants provenant de 14 centres situés aux États-Unis et au Danemark, dont 116 d'entre eux ont reçu au moins une dose de pémigatinib en monothérapie. Seize participants traités par le pémigatinib en monothérapie sont atteints d'un cholangiocarcinome, dont ■ présentent une fusion ou un réarrangement du gène *FGFR2*, et ils ont reçu le pémigatinib par voie orale à raison de 13,5 mg une fois par jour selon un schéma posologique de deux semaines de traitement suivies d'une semaine sans traitement pour chaque cycle de 21 jours. ■. La meilleure réponse globale correspondant à une RP est observée chez ■. En ce qui a trait aux critères d'évaluation de l'innocuité, ■. Toutefois, en raison du devis ouvert et des données limitées de ce rapport sur l'efficacité du pémigatinib contre le cholangiocarcinome, la capacité d'interpréter ces résultats est considérablement limitée.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-efficacité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints d'un cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique, avec fusion ou réarrangement du gène <i>FGFR2</i> ayant déjà reçu un traitement, conformément à l'indication proposée à Santé Canada
Traitement	Pémigatinib
Prix indiqué	Pémigatinib, 830,30 \$ le comprimé de 4,5 mg, de 9 mg ou de 13,5 mg
Cout du traitement	Au prix soumis par le promoteur de 830,30 \$ le comprimé de 13,5 mg, le cout moyen du pémigatinib par cycle de 28 jours est de 15 499 \$ (en supposant l'administration par voie orale de 13,5 mg de pémigatinib une fois par jour pendant 14 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, selon des cycles de 21 jours).
Comparateurs	TSO seul, comprenant des traitements comme le drainage biliaire, les antibiotiques, les analgésiques, les stéroïdes et les antiémétiques, de même que la radiothérapie palliative et les transfusions sanguines Protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (20 ans)
Principales sources de données	Essai FIGHT-202, un essai de phase II, multinational, à un seul groupe de traitement et mené en mode ouvert (pémigatinib) et une CIA réalisée par le promoteur (protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO et TSO seul)

Aspect	Description
<p>Principales limites</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les estimations de l'efficacité comparative calculées à partir de la CIA supposent que tous les facteurs de pronostic connus et inconnus ont été pris en considération. Comme aucun essai clinique randomisé n'a été effectué, il existe des facteurs de confusion résiduels, signifiant ainsi que l'efficacité comparative du pémigatinib et du protocole FOLFOXm en combinaison avec le TSO ainsi que du pémigatinib et du TSO seul est très incertaine. • Une analyse séquentielle a été réalisée, ce qui n'est pas approprié lorsqu'on utilise les données de la CIA. Comme le promoteur apparie les données sur le pémigatinib avec celles des groupes du TSO et du protocole FOLFOXm de l'essai ABC-06 séparément, l'efficacité du pémigatinib dépend du groupe avec lequel les données sont appariées. • Les extrapolations de survie paramétriques du promoteur entraînent un bénéfice important lié à la survie après la progression auquel on ne s'attendrait pas dans la pratique clinique. • La durée du traitement par le pémigatinib est moins longue que celle des comparateurs, ce qui est jugé inapproprié par les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen. • Étant donné que le dépistage génétique des mutations du gène <i>FGFR2</i> pour déterminer l'admissibilité au traitement par le pémigatinib n'est pas remboursé à l'heure actuelle par le système public de soins de santé, ces coûts demeurent incertains. • Les valeurs d'utilité associées aux états de santé utilisées par le promoteur supposent qu'un patient se trouvant dans l'état de santé sans progression sans traitement a une valeur d'utilité plus faible que dans n'importe quel état de santé de progression de la maladie, ce qui est inattendu sur le plan clinique. • Les coûts et les conséquences des traitements ultérieurs, qui peuvent différer selon que les patients reçoivent le pémigatinib, le TSO ou le protocole FOLFOXm, ne sont pas incorporés dans l'analyse du promoteur. • Certains comparateurs pertinents utilisés hors indication ne font pas partie de l'analyse; on ne connaît donc pas le rapport coût/efficacité du pémigatinib par rapport à ces comparateurs.
<p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de la nature très incertaine des données provenant de la CIA, l'ACMTS n'a pas été en mesure d'effectuer une analyse de scénario de référence. Elle a plutôt réalisé une nouvelle analyse qui utilise des hypothèses plus appropriées, bien qu'elle note que l'ampleur du bénéfice du pémigatinib estimée dans cette analyse peut être surestimée. • L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses pour pallier certaines limites : incorporer des estimations de l'efficacité comparative calculées à partir de la CIA dans l'analyse du promoteur; effectuer des extrapolations à long terme de la SSP et de la SG pour le pémigatinib; choisir des comparateurs pour des extrapolations de la SSP et de la SG; supposer que les valeurs d'utilité ne varient pas, que les patients soient en cours de traitement ou non; augmenter les coûts du dépistage génétique et supposer qu'aucun patient recevant le TSO ou le protocole FOLFOXm ne subira un dépistage remboursé par les fonds publics; faire passer l'intensité de dose relative à 100 %; utiliser les coûts du protocole FOLFOXm provenant de la base de données DeltaPA. • Le RCED du pémigatinib par rapport au TSO est de 252 718 \$ l'AVAQ. Une réduction de prix de près de 100 % est nécessaire pour que le pémigatinib soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. Si le régime public d'assurance médicaments ne rembourse aucun coût lié au dépistage, la rentabilité peut alors être atteinte par une réduction de prix de 77 %. • Le RCED du pémigatinib par rapport au protocole FOLFOXm est de 261 226 \$ l'AVAQ. Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, une réduction de prix de 95 % est nécessaire pour que le pémigatinib soit considéré comme rentable en comparaison du protocole FOLFOXm. Si le régime public d'assurance médicaments ne rembourse aucun coût lié au dépistage, la rentabilité peut alors être atteinte par une réduction de prix de 72 %.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; *FGFR2* = récepteur 2 des facteurs de croissance des fibroblastes; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal.

Impact budgétaire

L'ACMTS a effectué une nouvelle analyse qui comprend : l'augmentation de l'adoption du pémigatinib, le passage de l'intensité de dose relative à 100 %, l'utilisation du taux de croissance associé au cholangiocarcinome intrahépatique, l'élimination des parts de marché pour les essais cliniques, la supposition d'une proportion de 85 % des patients qui ont reçu un diagnostic de cholangiocarcinome inopérable et l'utilisation du prix des composants du protocole FOLFOXm provenant de la base de données DeltaPA. D'après les réanalyses, l'impact budgétaire attendu du remboursement du pémigatinib serait de 18 571 801 \$ la première année, de 21 113 817 \$ la deuxième année et de 23 920 712 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 63 606 331 \$. Il s'agit probablement d'une sous-estimation de l'impact budgétaire réel, car les coûts pour les patients qui suivent le traitement par le pémigatinib pendant plus d'un an ne sont pas pris en compte.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion (premier examen) : Le 10 novembre 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 8 mars 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.