



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. PADCEV - Examen – Post-AMM (avec AMM obtenue après dépôt)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à PADCEV. Il n'y a pas d'expert externe.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais faire une courte introduction avant de passer la main.

Bonjour à tous, vous allez examiner la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité PADCEV, l'enfortumab vedotin 20 milligrammes et 30 milligrammes en poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine ou un anti-PD1 ou un anti-PD-L1.

Les résultats de phase 3 de ce dossier, la contribution d'association de patients ainsi que les cas de pharmacovigilance vous ont été présentés à la CT du 4 mai. Au cours de cette commission, il a été décidé de reporter le vote de ce dossier en attente de nouvelles données concernant les cas de toxicité cutanée. Toutefois, l'ANSM nous a informés par la suite qu'aucune analyse supplémentaire n'est attendue. Nous repassons donc l'examen de ce dossier aujourd'hui.

Juste pour rappel, après une investigation internationale de pharmacovigilance, le CHMP a pris en considération les cas de toxicité cutanée et a attribué un rapport bénéfice/risque positif sous réserve de mesures additionnelles de gestion des risques notamment avec une modification du RCP sur les modalités de prise en charge des toxicités cutanées en sections 4.2 et 4.4, une remise de notice et d'une carte patient relative à ce risque de toxicité cutanée.

De plus, l'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance par le CRPV de Poitiers pour surveiller de près ces cas-là avec des remontées fréquentes. Avant de passer la parole à notre experte, Clémence Basse, je voulais savoir s'il était nécessaire ou non de représenter l'intégralité du rapport écrit ou juste les grandes lignes de celui-ci.

Pierre Cochat, Président.- Les grandes lignes, peut-être.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne vais pas vous remonter tout mon rapport, mais l'enfortumab vedotin, PADCEV, est un accès précoce en post-AMM. Je rappelle que la demande d'AMM avait été déposée auprès de l'EMA, donc à l'Europe, le 5 mars 2021 et la commission européenne a autorisé la mise sur le marché. Le dossier n'est pas encore passé à l'ANSM et nous avons l'autorisation de l'EMA.

Les cancers urothéliaux avancés métastatiques sont les seconds cancers en urologie. C'est une maladie grave. C'est souvent lié au tabac. L'indication dans laquelle nous nous positionnons est chez des patients qui ont un carcinome urothélial avancé métastatique. Le traitement standard est une chimiothérapie doublet à base de platine. Si jamais après les cycles de platine GEMZAR il y a une stabilité tumorale, il y a une indication, dans les recommandations, à faire une maintenance par immunothérapie. Les patients peuvent donc avoir chimiothérapie puis

immunothérapie alors qu'ils sont stables en première ligne. Si jamais le patient progresse, on peut proposer une deuxième ligne par immunothérapie ou des taxanes.

En tout cas, dans l'essai de phase 3 pour lequel nous avons des données d'efficacité encourageantes, il y a quand même un bénéfice en survie globale, une médiane de survie globale de quasiment 13 mois chez les patients qui ont eu le PADCEV après chimio-immunothérapie versus taxanes. Dans le bras standard, donc la chimiothérapie par taxanes, il y avait 9 mois de survie globale, donc une différence de quasiment 4 mois de survie globale ce qui est quand même un résultat intéressant en ligne avancée chez des gens qui ont une médiane de survie de 9 mois à moins de 1 an. Ce sont vraiment des résultats intéressants.

Il y avait une survie sans progression quand même plus proche. On avait une survie sans progression de 5 mois et demi dans le groupe expérimental versus 4 mois. Là, il est intéressant de voir que la survie sans progression n'est pas vraiment modifiée, mais la survie globale est en tout cas modifiée avec cette molécule. C'est injectable. Le premier cycle est toutes les semaines et cela semble en tout cas encourageant.

Je vais vous présenter mon document de la dernière fois. C'est peut-être cela qui est important. Le point de vigilance que j'avais était sur la tolérance, même si le rapport bénéfice/risque a été évalué comme favorable par l'EMA, je le rappelle. Nous avons présenté la phase 3, mais quand on regarde les données que nous avons du dossier, dans la phase 1 il y avait une toxicité cutanée de grade 3-4 dans 13 % des cas. Quand on regarde les données qui étaient poolées au niveau mondial sur les phases 1, 2, 3 et les données en vie réelle lorsque la molécule a pu être administrée, on ne trouvait que 0,54 % d'événements indésirables sévères cutanés. Bon, ils sont là, mais ils semblent être minimes.

Ce qui nous a alertés c'est que quand on regarde les cas de toxicité cutanée en Europe, où il y a eu pas mal de cas en France et où l'accès précoce a permis la délivrance de ce médicament depuis plusieurs mois, il y a eu des cas fatals suite à des toxicités cutanées. Il y a eu 5 cas au total, 4 en France et 1 en Suisse assez rapidement dans les derniers mois. C'est ce qui nous a alertés. Je vous avais déjà montré la dernière fois les causes de décès, qui peuvent être des défaillances multiviscérales avec des défaillances rénales, à chaque fois associées à une atteinte cutanée, un intertrigo, un exanthème, une dermatite bulleuse, un syndrome de Steven Johnson.

J'en ai parlé avec Bernard Guillot. Nous avons eu un entretien téléphonique rapidement après la dernière présentation du dossier. Nous avons discuté à peu près des mêmes éléments que ceux que nous avons vus ensemble. C'est-à-dire que la toxicité cutanée semble être rare, mais une fois qu'elle est là, il est difficile de la contrôler. Je vous avais montré ce schéma des 4 cas français qui sont en hausse. Vous voyez, en fonction des injections, le moment où la toxicité apparaissait et où les gens sont décédés, là entre J18 et J24, entre J20 et J22, à J13 l'apparition et à J25 le décès. C'était pour montrer la rapidité des choses. On a l'impression que les soignants sont surpris, et même si les patients passent en réanimation, il est difficile de stopper cet emballement et cette toxicité cutanée et multiviscérale.

On ne sait pas si elle est immunomédiée. Il y a des hypothèses sur le fait que le PADCEV est un anticorps conjugué avec un anti-nectine 4 qui est une molécule qui est retrouvée sur la peau. Bref, Bernard Guillot disait qu'en effet, le médicament était intéressant et que la toxicité

cutanée était rare, mais que lorsque cela commençait, qu'on avait une toxicité cutanée, une dermatite bulleuse ou un Steven Johnson, il était compliqué d'alerter et d'arrêter les choses. Il ne voyait pas comment prévenir au maximum la toxicité, puisque c'était la question, pour nous rassurer sur le fait que ce médicament sera accessible ou est déjà accessible.

Il a été rappelé juste avant les différents points que le laboratoire proposait, à savoir la remise d'une carte aux patients. Nous avons discuté la dernière fois de la question de savoir s'il faut une évaluation dermatologique pointilleuse. Je n'ai pas l'impression que cela puisse changer les choses, suite à notre entretien avec Bernard Guillot, parce qu'il disait qu'une fois que la toxicité cutanée est là, de toute façon, cela s'emballe en quelques jours et c'est presque trop tard.

Je n'ai pas vraiment d'élément nouveau à apporter. Nous pouvons rediscuter l'efficacité semble vraiment enthousiasmante. La toxicité est faible mais lorsqu'elle est là, elle peut être très grave. J'avais envie de modifier un peu le PUT-RD. Nous pourrions en parler dans un deuxième temps. Je trouvais que c'était un peu léger. Il faudrait peut-être demander s'il y a une toxicité ou pas, puisque ce n'est même pas demandé et il faut au moins cela, et si une biopsie cutanée a été faite.

Pour rappel, la dernière fois nous nous étions demandé, vu que l'on ne comprend pas très bien le mécanisme de cette toxicité cutanée gravissime qui survient rarement mais qui arrive et qui est arrivée, notamment pour un de nos patients à l'institut Curie, comment faire pour essayer de mieux comprendre le mécanisme. Si jamais on ne sait pas quand cela arrive, est-ce qu'il ne faut pas systématiquement demander une biopsie pour peut-être collecter des datas ? Nous en étions là la dernière fois.

Je laisse maintenant la parole aux questions et aux réflexions, mais nous n'avons pas d'élément nouveau qui nous ait été apporté depuis la dernière fois.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Nous avons une première question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - Merci, Clémence. Nous avons bien compris que dans les cas les plus graves, la messe était dite, et on ne pouvait rien faire malgré les soins de réanimation intensifs. S'est-on intéressé aux deux ou trois cas moins graves ? Pourquoi ceux-là n'ont-ils pas évolué ? Peut-on les comparer ? Ont-ils des différences avec les plus graves ? Est-ce que les biopsies sont différentes ? Y a-t-il eu des prises en charge spécifiques ? Est-ce que ce n'est pas de ce côté qu'il faut regarder pour justement essayer de prévoir ou d'anticiper les éventuelles complications ?

Clémence Basse, membre de la CT. - Merci beaucoup pour ta question, Albert. Il me semble que c'était justement une question sur laquelle nous avons échangé avec le chef de projet.

Je m'étais posé la question de savoir, sur ceux qui ne sont pas de grade 4, combien évoluent vers le grade grave. Je m'étais demandé si nous avions cette information de savoir quel pourcentage, parmi ceux qui font un grade 1 ou 2, vont évoluer vers un grade 3 ou 4. Il me semble que nous n'avons pas l'information, si je ne me trompe pas. J'étais un peu embêtée. En effet, c'est ce que je voulais voir. Nous n'avons pas les informations dans les éléments que l'on nous a remis.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En Europe, il y a eu 10 cas graves et 5 décès.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce qui est frappant, ce sont les quatre cas français et le cas suisse. Y a-t-il des caractéristiques particulières chez ces patients-là, des caractéristiques ethniques ou autres qui font que l'on a pu identifier quelque chose ? Ou alors c'est un aléa uniquement statistique d'échantillonnage, mais c'est bizarre que nous en ayons beaucoup chez nous et pas ailleurs. Y a-t-il eu quelques éléments là-dessus ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je n'avais pas d'élément pour dire pourquoi il y avait eu plus de cas graves en France qu'ailleurs. Mon impression est que dans la description des cinq cas, les quatre cas en France et le cas en Suisse, j'ai trouvé que les cas français étaient plutôt bien décrits dans la chronologie et les événements. J'ai trouvé qu'il y avait des éléments un peu plus flous et moins précis dans le cas décrit en Suisse. Je n'irai pas plus loin, mais j'ai l'impression que les investigateurs français sont plutôt méticuleux dans la description de ce qu'il se passe, en tout cas de ce que j'ai vu.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y a pas de risque vraiment associé ou documenté. Il y a un tableau clinique assez commun, avec des neutropénies, des malnutritions, des obstructions de la voie urinaire qui sont retrouvées, mais on voit aussi que l'évolution vers la cause de décès est assez multifactorielle. Il n'y a pas eu d'identification d'ethnie ou de facteur de risque vraiment particulier, en sachant que ce sont des patients dans des états plutôt graves et que le tableau clinique est plutôt hétérogène.

Clémence Basse, membre de la CT.- Tout à fait. J'ai vraiment mis l'accent sur la toxicité cutanée, mais une des toxicités est aussi l'atteinte hématologique avec une neutropénie. Souvent, les cas, quasiment tous, étaient associés à une neutropénie qui a probablement favorisé une surinfection des lésions cutanées. À partir du moment où on a un Steven Johnson et où en plus on est en neutropénie, cela devient très compliqué.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je comprends bien, dans la balance nous avons d'un côté un effet clinique potentiellement extrêmement intéressant, et de l'autre côté un effet iatrogène potentiellement létal sans qu'il n'y ait aujourd'hui d'élément prédictif. Je voulais savoir quelle sera l'information précise qui sera remise aux patients. Je pense qu'ils doivent avoir les deux éléments, pour et contre, en ce qui concerne la prise de décision raisonnée.

Clémence Basse, membre de la CT.- Tout à fait. Je pense que si on veut essayer d'améliorer les connaissances là-dedans, il faut savoir ce qui sera dit au patient et ce qui sera collecté comme données. On sait que les PUT-RD peuvent permettre de récolter certaines données, mais est-ce à nous d'être un peu plus vigilants là-dessus ? C'est après tout un accès précoce post-AMM. On sait que le PUT-RD aura peut-être moins d'impact avec les valeurs collectées mais ce sera peut-être plus la pharmacovigilance qui collectera les données par la suite. Oui, il y a l'information aux patients et ce que l'on collecte pour mieux comprendre, peut-être après coup, si cela se reproduit.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En termes d'information, il est prévu de donner la notice avec la vigilance sur les toxicités cutanées et en plus de cela une carte patient qui dit « à la moindre survenue de toxicité cutanée, veuillez prévenir votre médecin ou votre spécialiste ».

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ma question est de savoir si c'est une notice corporate floue ou s'il est bien marqué que ce sont des risques potentiellement mortels et qu'aujourd'hui, si j'ai bien compris l'état de l'art actuel, nous n'avons aucun facteur prédictif.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr. J'ai bien compris la question telle que tu l'as formulée, Serge, et clairement, tu fais appel au rapport bénéfice/risque et encore une fois, il a été défini comme favorable par l'ANSM. Je ne sais pas qui de l'ANSM est là et pourrait ou voudrait intervenir, parce que c'est un sujet chaud sur ce dossier.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Il y a eu des échanges directs avec la direction médicale. Le chef de projet pourra peut-être le confirmer, mais je n'ai pas plus d'information que cela aujourd'hui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est vrai qu'il y a eu des échanges avec la direction médicale de l'ANSM. C'est un sujet qu'ils ont bien dans le viseur. Ils nous ont indiqué que ce produit fera l'objet d'une surveillance vraiment renforcée, en termes de pharmacovigilance, compte tenu du risque qui a été indiqué dans le RCP. L'ANSM suivra extrêmement attentivement toute la pharmacovigilance liée à ce produit.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Raphaël ?

Raphaël Favory, membre de la CT.- J'avais une remarque sur le fait d'alerter sur la toxicité cutanée. Clémence disait que c'était un peu trop tard une fois que cela arrivait. Il est quand même important que le patient soit vite orienté vers un service de soins intensifs pour éviter qu'il ne soit trop déshydraté et trop hypovolémique et qu'il ait des défaillances multiviscérales. Je pense que même si la maladie est « lancée », la vigilance va peut-être améliorer le pronostic si on peut orienter le patient très rapidement vers une structure adaptée.

Clémence Basse, membre de la CT.- Tout à fait. S'il y a une structure de soins intensifs qui est prête à réagir et qui a des avis dermatologiques prêts à réagir, déjà cela nous conforte un peu plus, bien sûr.

Raphaël Favory, membre de la CT.- Il faut probablement sensibiliser les intensivistes de la gravité potentielle de cette toxicité cutanée pour qu'ils soient plus prompts à prendre les patients.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Lorsque nous avons échangé avec l'ANSM, ils nous ont indiqué qu'ils réfléchissaient à une lettre d'information aux prescripteurs pour justement alerter sur ce risque cutané. C'est quelque chose qu'ils envisagent d'envoyer.

Clémence Basse, membre de la CT.- Quand on dit « alerter », que font-ils concrètement ? J'aimerais savoir.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je ne sais pas ce qui serait indiqué dans le courrier.

Pierre Cochat, Président.- C'est peut-être une question de dermatologie, mais en rapport avec ce que vient de dire Raphaël. Dans ces atteintes cutanées, la précocité de la prise en charge que l'on pourrait espérer en prenant toutes ces mesures améliore-t-elle le pronostic de l'atteinte cutanée ? Si la réponse est « oui », cela donne beaucoup d'importance à toutes ces mesures. J'avais le sentiment qu'une fois que c'était déclenché, cela ne changeait pas grand-chose.

C'est quand même une question importante. Le traitement, de toute façon, n'est que conservateur, si j'ai bien compris. Il n'y a pas de traitement spécifique des lésions cutanées. Il n'est que du traitement de support. Est-ce que la mise en route très, très précoce d'un traitement de support améliore la survie ? J'aurais quand même envie de dire « oui » parce que cela limite probablement la iatrogénicité de la prise en charge de ces infections cutanées. Cela limite peut-être le risque de surinfection gravissime. Je ne sais pas. En tout cas, c'est un aspect sur lequel il est difficile de se prononcer.

Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- On est toujours frappé quand il y a de grosses disparités dans l'incidence de la survenue d'un événement indésirable grave. Je voulais savoir s'il y avait plusieurs sites de fabrication du médicament. Avons-nous cette information ? Les patients d'Europe peuvent-ils avoir eu des molécules fabriquées dans un centre différent de ceux d'Asie ou des États-Unis ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne suis pas sûr de pouvoir répondre à la question, mais dans l'investigation internationale, il n'y a pas eu de relation entre le lot et la survenue d'événement grave.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est une bonne question. On ne sait pas.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- On voit bien qu'en tant qu'évaluateurs, on est dans une grande difficulté pour évaluer un bénéfice/risque chez des patients pour lesquels il y a déjà un état général extrêmement altéré ou assez altéré, et pour lesquels on va proposer un médicament qui va peut-être leur apporter quelques mois supplémentaires de vie dans une qualité de vie dans laquelle il y a ce risque, mais aussi des effets indésirables importants. On est déjà gêné sur ce plan.

Si l'on prend un autre regard qui est celui du sujet qui est dans cette situation, je pense qu'il faut respecter l'autonomie de la personne à condition, et je rejoins Serge Kouzan, que l'information qui va être faite à ces patients soit une information de qualité.

C'est un peu le sujet qui est retrouvé régulièrement dans les traitements de cancers en dernier recours. Je pense qu'il est important de souligner ce niveau d'information et peut-être que la remise d'une carte peut imposer au médecin qui va donner ces informations des éléments complémentaires pour obtenir le consentement du patient, parce que je pense que nous sommes pratiquement dans des situations d'essai thérapeutique et que la qualité de

l'information est absolument essentielle dans le choix décisionnel des personnes qui vont avoir à faire ce choix.

Pierre Cochat, Président.- Je suis bien d'accord avec toi, Michel. Je pense que dans notre mission aussi, il y a le délai que l'on va se donner pour cet accès précoce, le délai de la réévaluation. Est-ce que dans ce sens-là, le chef de projet peut nous donner un ordre d'idée de la population cible pour que nous sachions combien de patients on aurait d'ici trois ou six mois environ, à condition que nous puissions avoir les données en rapport, et notamment peut-être un PUT un peu renforcé comme le suggérait Clémence ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Peut-être pas là tout de suite, mais je peux revenir vers vous.

Pierre Cochat, Président.- As-tu la notion de la population par an, par exemple ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai la population cible pour l'accès précoce, mais dans les prochains mois, je ne sais pas.

Pierre Cochat, Président.- Qu'est-ce que tu as comme population cible globalement ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux regarder.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'ai une contribution, Pierre.

Pierre Cochat, Président.- Je ne l'avais pas vue, pardon.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il s'agit d'une association non agréée qui s'appelle Association Cancer Vessie France les Zuns qui a 115 adhérents et 544 membres du groupe de soutien. Ils présentent le médicament comme un médicament de la dernière chance dans le cancer avancé en troisième ligne. Ils ont les résultats qu'ils qualifient d'encourageants dans l'étude de phase 3 et ils reviennent ensuite sur les effets secondaires.

En fin de compte, ils ont eu trois témoignages. Il y a un témoignage d'une personne pour qui le médicament semble bien toléré et lui permettrait de survivre avec une bonne qualité.

Il y a un autre témoignage. C'est du verbatim. C'est quelqu'un qui a eu des allergies sévères, des brûlures très souffrant, qui a dormi 20 heures par jour, perdu ses cheveux. Le PADCEV a été arrêté.

Il y a le témoignage de la fille d'un monsieur qui est mort trois à cinq jours après la deuxième dose et elle impute cette mortalité au médicament en disant que l'équipe médicale lui a présenté comme un traitement de survie pour quelques mois, etc.

En gros, l'association défend l'option de la dernière chance mais en même temps, elle est inquiète face aux effets secondaires, notamment cutanés, et elle demande une approche pluridisciplinaire avec évaluation d'un dermatologue systématique entre la première et la deuxième injection.

Pierre Cochat, Président.- J'entends bien, mais je ne suis pas sûr que cela change grand-chose.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La population cible a été estimée entre 300 et 600.

Pierre Cochat, Président.- On peut donc dire une cinquantaine de patients sur trois mois. Une façon d'être prudents serait peut-être d'attribuer l'accès précoce pour six mois et de refaire le point avec un PUT qui inclut, de manière très simplifiée, des données sur l'atteinte cutanée. Je ne sais pas ce que tu en penses, Sophie.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous avez tout à fait la possibilité de réduire la durée de l'accès précoce, la limiter à six mois, et vous repasser la question dans six mois. S'agissant des données du PUT, nous verrons ce que nous réussirons à obtenir, mais nous aurons la pharmacovigilance de l'ANSM. Pour votre parfaite information, puisqu'il y a aussi eu un dépôt de droit commun avec un passage du droit commun prévu début octobre, vous aurez donc l'occasion de rediscuter de ce produit en octobre.

Pierre Cochat, Président.- Si nous faisons cela, plus six mois pour l'accès précoce, cela devrait nous permettre d'avoir une idée plus objective. D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour vous donner un ordre d'idée, entre les six et huit premiers mois, 150 patients ont reçu le PADCEV en accès compassionnel.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Si je peux faire un petit commentaire, je dirais que finalement, dans la balance bénéfice/risque, quand on calcule un gain de survie de 4 mois, j'imagine qu'on a pris en compte ces décès précoces qui ont été liés à ces complications cutanées. Malgré ces complications, finalement, la balance bénéfice/risque est en faveur d'une prolongation de la survie. Cela n'empêche pas qu'il faut informer les patients de cette possibilité, mais finalement, c'est une cause de décès malheureusement parmi d'autres pour des patients qui ont une survie relativement limitée, encore une fois avec une balance qui est en faveur du produit. C'était ma première remarque.

La deuxième, pour aller dans le même sens que ce que j'avais dit la dernière fois, c'est qu'une fois que c'est parti — par exemple pour un syndrome de Steven Johnson —, c'est parti et ce que j'ai vu en réanimation, c'est que la possibilité de prévention ou d'examen par un dermatologue me questionne beaucoup et je ne pense pas que cela puisse donner un résultat en termes de prévention.

Pierre Cochat, Président.- Es-tu d'accord pour dire que la grande précocité de la prise en charge améliore malgré tout le pronostic ou pas ? Je parle de la prise en charge symptomatique, nous sommes bien d'accord.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui et non. Cela va vite. Les patients deviennent vite graves, donc il faut qu'ils aillent très vite vers une unité de soins intensifs où ils seront pris en charge. C'est sûr que s'ils sont pris en charge tardivement dans le syndrome, ils vont le présenter de façon plus grave, etc. Une fois que les lésions cutanées s'étendent et qu'on a des troubles métaboliques, ils sont majeurs. Il y a une réanimation précoce. Je suis d'accord avec ce qu'a dit Raphaël, bien sûr, mais cela se joue à quelques heures, je crois.

Pierre Cochat, Président.- Pour ceux qui lèvent les mains, je ne vous ai pas oubliés mais je vous mets dans l'ordre du tchat et il y en a d'autres avant vous. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je reviens sur les formes 2 et 3. On se demande si l'on peut anticiper s'ils voient un dermatologue. Est-ce que dans les formes 2-3 il y avait-il trois bulles qui se baladaient à droite à gauche mais qui sont restées en l'état et on a considéré que c'était des formes 2-3, et une bulle peut devenir une dermatite bulleuse, un Steven Johnson ou ce que l'on veut ?

Je ne comprends pas qu'on ne puisse pas avoir accès aux données - alors que nous avons eu des détails très précis sur les cas pour les cinq décès - sur les formes intermédiaires, qui potentiellement pour certaines ont été prises en charge précocement et n'ont pas évolué. M'entendre dire « on ne sait pas ce que sont devenus ces gens-là et quelles étaient leur forme », aujourd'hui, compte tenu de la problématique, cela me paraît inaudible.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je ne sais pas si c'est un CRPV français ou si c'est au niveau européen que les données ont été traitées, mais quelle est la réponse ? Qui a géré ? Qui a traité ? Qui a l'information ? Qui peut répondre sur les formes avant les formes 3-4 ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'investigation a été faite par le laboratoire sous la demande du CHMP. C'était une investigation ciblée sur les formes graves. On a le ratio des formes graves qui a été donné par Clémence. Il était de 5,4 sur 1 000 patients et je ne suis pas sûr d'avoir la réponse sur des formes moins graves.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Par définition, une forme moins grave peut devenir grave très rapidement donc si on ne s'interroge pas sur le profil de ces patients et la façon dont ils ont été prise en charge, comment peut-on prédire, une fois que la maladie est déjà installée et réanimatoire ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je suis d'accord. Ce sont de très bonnes questions.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Là, on est en train de dire que l'on va les surveiller, que nous nous revoyons dans six mois et que nous aurons un retour sur le PUT, mais il y a d'autres patients qui ont déjà été traités. Nous avons déjà des informations. Aujourd'hui, ne pouvons-nous pas exploiter ces données ? Nous savons très bien que dans le PUT, nous n'aurons pas de données très solides. Nous n'aurons peut-être que 150 patients donc je suis à peu près sûr que dans six mois, si on reste en l'état, nous n'aurons pas beaucoup plus d'informations si on laisse l'évaluation en l'état et si on ne s'interroge pas sur les moins graves.

Clémence Basse, membre de la CT.- Si nous demandons des informations complémentaires, y aurons-nous accès en sachant que le chef de projet a dit qu'il n'avait pas eu de nouveaux éléments suite à sa demande ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux regarder plus en détail. J'avais focalisé sur les cas graves, mais après nous avons aussi les informations de l'étude de phase 3. Je peux retrouver très vite le pourcentage des événements indésirables cutanés. Nous aurons le pourcentage et nous pourrions considérer qu'ils ne sont pas graves en faisant la différence. Je peux regarder tout de suite.

Clémence Basse, membre de la CT.- Nous ne saurons pas s'il y avait une bulle ou deux, je ne pense pas que nous aurons le détail. Ils seront catégorisés sous une étiquette « érythème », par exemple.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je ne peux pas entendre cela, Clémence. Tu as rempli des CRF et des SAE en veux-tu, en voilà. Quand on t'interroge sur la nature de la lésion, quand tu declares un événement indésirable, on va te demander précisément quelle est sa nature, ce que tu as fait, combien de temps cela a duré. Ces informations te sont demandées dans les essais cliniques, tu le sais. Les informations, ils les ont. Ce n'est pas possible. Ils les ont, et de manière aussi détaillée que tu as pu le faire pour la mortalité.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Par exemple, dans l'essai clinique de phase 3, il y a eu 53,7 % de réactions cutanées dont 48 % d'éruptions ou d'éruptions maculopapuleuses. Je vais regarder la gravité. On est sur 53% d'éruptions cutanées sur la phase 3. On est à 7 % de rashes cutanés maculopapuleux de grade 3-4.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je regardais pendant ce temps sur Google. Quand on regarde le site d'ASTELLAS sur le médicament américain, il est clairement indiqué que ce médicament peut entraîner des réactions graves de style Steven Johnson – même s'ils ne donnent pas les noms - qui peuvent conduire au décès. C'est marqué en toutes lettres que cela peut conduire au décès, et c'est sur la première page. Si les Américains regardent, ils sont bien prévenus.

Quand on regarde le site de l'ANSM, le 2 janvier, ils ont fait une notice d'information complémentaire pour les patients où il est marqué qu'il y a parfois des cas graves de réaction cutanée et qu'il faut tout de suite prévenir son médecin. Il faudrait que ce soit pareil pour les Français, c'est-à-dire qu'on dise qu'il y a des réactions graves cutanées qui peuvent survenir, qui ont l'air assez nombreuses et qui peuvent entraîner le décès. Il faut dire le mot, tout simplement, au moins cela parle, et ensuite dire qu'il faut prévenir tout de suite le médecin et l'oncologue.

Le risque est que le patient arrive en hôpital de jour et reçoive la perfusion qui était prévue sans finalement que les médecins n'aient été assez prévenus du fait qu'il y avait une histoire cutanée en cours. C'est à mon avis cela qui va entraîner la catastrophe. Il suffirait que l'on soit un peu plus clair pour dire les choses, un peu comme à l'américaine.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez d'accord.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- D'autant plus que cela retarde la présentation des soins palliatifs et on sait que s'ils sont présentés de façon précoce à certains patients, la qualité de vie sera améliorée et la survie ne sera pas fondamentalement impactée dans beaucoup de cas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je fais juste une précision par rapport à la population cible. Vous avez essayé de l'approcher sur un délai assez court, mais sur la population cible qui est indiquée dans le dossier de droit commun, on parle d'un chiffre de 6 000 patients par an pour

le cancer de la vessie. Quand on passe à la deuxième ou troisième ligne, on se retrouve à peu près à 2 000 patients par an. La population cible ne sera probablement pas de quelques centaines, mais de milliers de patients.

Pierre Cochat, Président.- Ce sont plutôt 2 000 par an, donc environ 1 000 sur six mois. C'est peut-être un peu long. Est-il possible de faire plus court, Sophie ? Est-il possible de faire trois mois ? Est-ce que sur trois mois nous aurons les informations ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sur trois mois, ce sera trop court. Trois mois d'accès précoce, ça veut dire qu'il faut qu'ils nous envoient tous les documents aujourd'hui, puisqu'il faut qu'ils déposent tout trois mois à l'avance. Ils ont deux mois pour mettre le PUT en place donc nous n'aurons pas suffisamment de données. Déjà, en mettant six mois, nous risquons d'avoir très peu de données.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. En tout cas, je rejoins complètement ce que vient de dire Sylvie. Je trouve qu'on n'est peut-être pas assez « cash » à l'américaine vis-à-vis de cela. Je suis d'accord. Pour autant, ce n'est pas le rôle de la HAS. Jacqueline, veux-tu te reprononcer là-dessus au nom de l'ANSM ?

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Je ne peux pas me prononcer par rapport à ce qui sera fait. Je communique actuellement aux directions médicales vos commentaires, puisque c'est une discussion qui se fait avec les directions médicales et je n'ai pas plus d'informations actuellement sur ce dossier. Moi, je fais remonter vos commentaires, notamment sur l'information disponible et la comparaison avec ce qui est mentionné sur le site de la FDA.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Ce n'est pas le site de la FDA. C'est sur le site du laboratoire, d'après ce que j'ai compris.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Je fais remonter.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Sur cette base, je pense qu'il faut que nous votions, mais je vous rappelle quand même que nous ne devons pas voter sur le seul aspect du rapport bénéfice/risque, puisque cela a été acté.

Je crois que le vote que nous allons faire n'inclut pas les commentaires essentiels que nous venons d'avoir concernant les mesures que l'on doit prendre. Ce que je vous propose concrètement, c'est :

- que l'ANSM fasse ce que Jacqueline vient de nous dire ;
- que nous donnions un accès précoce, si nous le votons, pour 6 mois avec un PUT qui soit complété avec quelques éléments de données cutanées, cliniques et histologiques, sans en faire trop, avec peut-être deux ou trois items pas plus ;
- que nous mentionnions dans nos conclusions toutes les réserves que nous mettons sur cette dangerosité cutanée dont on devra informer le patient.

Pour autant, je pense que les autres éléments de l'accès précoce me paraissent tout à fait défendables compte tenu de l'amélioration très significative de la survie globale que permet

ce produit, avec une question que j'ai trouvé très pertinente, et je ne me rappelle plus qui l'avait posée, sur les origines de production des produits, qui sont peut-être un élément à approfondir.

Nous passons au vote.

Sophie Kelley, pour la HAS.- En sachant que dans le PUT qui vous a été transmis, on met bien en évidence ce risque vis-à-vis des prescripteurs. On peut encore accentuer ce risque si vous le souhaitez, mais il est bien présenté au niveau du PUT.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants pour ce vote. Sur le premier critère, « la spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante », nous avons 20 voix favorables et 2 abstentions. Sur le deuxième critère, « il n'existe pas de traitement approprié », nous avons 20 voix favorables et 2 abstentions. Sur le troisième critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », nous avons 20 voix favorables et 2 abstentions. Sur le quatrième critère, « la mise en œuvre du traitement ne peut être différée », nous avons 20 voix favorables et 2 abstentions. C'est donc un avis favorable de la CT pour ce produit.

Nous mettons donc une durée de six mois d'autorisation d'accès précoce ?

Pierre Cochat, Président.- C'est mon avis. Je voudrais l'avis de tout le monde. Si vous n'êtes pas d'accord, dites-le.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est très raisonnable.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela veut dire que nous le verrons en droit commun en octobre et que nous le reverrons deux mois après pour la réévaluation de l'accès précoce. Cela va être bizarre, non ?

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela va être un mois après l'examen du droit commun.

Pierre Cochat, Président.- Au moment du droit commun, nous aurons peut-être déjà des éléments de pharmacovigilance supplémentaires de la part de l'ANSM.

Sophie Kelley, pour la HAS.- En sachant que l'ANSM peut à tout moment retirer le critère bénéfice/risque, et cela suspend automatiquement l'accès précoce, s'il y a des risques.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Je fais juste une précision. Vous parlez de l'ANSM, mais c'est un produit qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en centralisé.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, mais si l'AMM est retirée.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Il peut bien sûr y avoir des échanges sur ce produit entre l'ANSM et la HAS, bien entendu.

Pierre Cochat, Président.- Sophie, que penses-tu de la question d'Étienne sur le délai entre le droit commun et la révision de l'accès précoce ? Moi, cela ne me gêne pas plus que cela.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est vrai que nous verrons souvent le produit.

Pierre Cochat, Président.- De deux choses l'une. Raccourcir le délai que nous nous donnons pour revoir l'accès précoce pour le calquer sur la date prévue pour le droit commun est une possibilité, mais comme tu le disais, cela va être compliqué administrativement. Cela leur fait encore un mois en moins. Je ne sais pas si c'est possible.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est vrai que c'est compliqué.

Pierre Cochat, Président.- Reporter le droit commun, ce n'est pas terrible non plus. Nous aurions pu reporter le droit commun en même temps que le moment où nous repasserons la révision de l'accès précoce. Je ne sais pas si c'est jouable, si c'est à un mois près.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je voulais juste rappeler que les toposites arrivent dans le premier mois, dans les 28 jours. Pour tous les patients qui commencent, nous saurons dans le mois s'il se passe quelque chose.

Pierre Cochat, Président.- Voilà. Nous aurons pas mal de données. Sophie, penses-tu qu'il soit possible et préférable de décaler le droit commun ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- On peut toujours décaler le droit commun. Après, le mois d'octobre permettait d'avoir trois mois supplémentaires. Je ne vois pas trop pourquoi nous décalerions le droit commun.

Pierre Cochat, Président.- C'est juste pour ne pas le passer 36 fois et pour pouvoir passer le droit commun en même temps que le retour de l'accès précoce, dans six mois, en décembre. Cela fait un peu long, comme délai. Je suis d'avis de laisser comme cela. C'est quand même un produit compliqué. Si nous le passons deux fois, ce n'est pas gênant.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, nous pourrions faire un passage plus rapide.

Pierre Cochat, Président.- Serge a un très court commentaire sur le PUT.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai relu vite fait ce PUT et je trouve que les informations sont hyper génériques. Il y a juste marqué qu'il y a trois cas d'issue fatale et il n'y a pas du tout d'informations patients autres que de dire « il y a eu une AMM, donc cela veut dire que le produit est sûr ». Je pense que cela vaudrait le coup de remettre un coup de relecture sur la partie informations, aussi bien prescripteurs que patients, de ce PUT.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous attendons vos propositions. Nous avons déjà mis pas mal de choses.

Clémence Basse, membre de la CT.- Comme je le disais au chef de projet, j'aurais ajouté au PUT une partie « y a-t-il une toxicité cutanée ou pas ? » et « une biopsie a-t-elle été faite ou pas ? ». Ce n'est pas précisé. J'aurais fait une petite partie avec cela.

Pierre Cochat, Président.- Oui. De toute façon, il y a un petit groupe sur le PUT. Le petit groupe s'en occupera.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire