



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 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)

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité PADCEV, l'enfortumab vedotin à 20 milligrammes et à 30 milligrammes, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans son indication d'AMM, 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 et un anti-PD-L1 ou un anti-PD1.

Je dis quelques mots de contexte. La spécialité PADCEV faisait l'objet d'un accès compassionnel jusqu'au 24 décembre 2021, date à laquelle l'ANSM a pris la décision de suspendre les nouvelles instaurations de ce traitement. Cette décision fait suite à une remontée de cas de pharmacovigilance comprenant 6 cas graves de toxicité cutanée dont 3 d'évolution fatale sur 163 patients traités par ce médicament. Il est à noter qu'après son investigation, le laboratoire a remonté 4 cas fatals en France.

Après que le laboratoire a mené une investigation sur l'ensemble des cas de réaction cutanée sévère dans le monde, le CHP a pris en considération les résultats de cette investigation en attribuant un rapport bénéfice/risque positif sous réserve d'ajouter des mesures additionnelles de gestion du risque, notamment sur les réactions cutanées. Il s'agit donc d'une modification du RCP dans les modalités de prise en charge des toxicités cutanées dans les sections 4.2 et 4.4, et la remise d'une notice patient et d'une carte patient relatives à ce risque.

La demande d'accès précoce post-AMM que vous évaluez aujourd'hui repose principalement sur les données d'efficacité et de tolérance d'une étude de phase 3 comparative versus comparateur actif, donc les taxanes et la vinflunine, et le critère de jugement principal était la survie globale. Je laisserai la parole à l'experte pour la présentation de ces résultats.

Pour ce dossier, il y a une contribution écrite d'association de patients. Il s'agit de l'association Cancer Vessie France Les Zuros. Nous avons sollicité l'expertise du Docteur Clémence Basse pour ce dossier. Je lui cède la parole.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je vais m'appuyer sur mon rapport. Je vais juste indiquer les points importants. Merci pour cette introduction. Nous discutons de l'accès précoce en post-AMM de l'enfortumab vedotin, aussi appelé PADCEV. C'est une première demande d'accès précoce en post-AMM. Je rappelle que le rapport bénéfice/risque n'a pas été officiellement évalué par l'ANSM, mais par l'EMA qui, depuis le 13 avril 2022, a donné l'AMM et a aussi dit qu'il y avait des réserves et des mesures additionnelles de gestion des risques, notamment cutanés, qui devaient être mises en place. Le chef de projet a déjà dit qu'il y avait auparavant une autorisation d'accès compassionnel. 163 patients au total ont reçu cette molécule et 131 sont encore sous ce traitement. C'est pour la France.

Juste pour information, l'enfortumab vedotin a fait l'objet d'une procédure accélérée aux États-Unis qui a donné lieu à une AMM le 18 décembre 2019 pour les États-Unis.

Aujourd'hui, le laboratoire ASTELLAS sollicite la commission de la transparence pour l'accès précoce en post-AMM qui, je le rappelle, a été obtenue en avril 2022 pour l'enfortumab vedotin, qui est un produit injectable, injecté trois fois, trois semaines de suite, à J1, J8 et J15, puis une pause, puis reprise du cycle à J28, dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et qui ont été précédemment traités par une chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie de type PD-L1/PD1.

Nous parlons maintenant du carcinome urothélial avancé ou métastatique. C'est le plus fréquent des cancers de la vessie. Dans 95 % des cas, quand on a une tumeur de la vessie, c'est un carcinome urothélial. Dans 50 % des cas, c'est lié à la consommation de tabac. Le carcinome urothélial occupe la quatrième place en incidence et le septième rang en termes de décès tous cancers confondus. C'est le second cancer urologique en nombre de cas juste après la prostate, donc c'est fréquent. En 2018, par exemple, en France, 5 335 décès liés aux cancers de la vessie ont été recensés, soit quasiment 4 % de l'ensemble des décès liés aux cancers.

Ce qu'il faut savoir, pour la prise en charge des carcinomes urothéliaux de vessie, c'est qu'il y a des carcinomes qui n'infiltrant pas le muscle vésical et d'autres qui infiltrant le muscle. Nous parlons de ceux qui sont localement avancés ou métastatiques et qui infiltrant donc le muscle vésical.

Quel est le traitement de première intention ? J'avais mis un diagramme et je vais à l'essentiel. La première intention, c'est une chimiothérapie à base de platine, cisplatine ou carboplatine, associé à de la gemcitabine. Il faut savoir qu'en cas de réponse ou de stabilité tumorale, on propose aujourd'hui un switch maintenant par une immunothérapie de type anti-PD-L1 qui est l'avelumab jusqu'à progression. Aujourd'hui, le traitement est un doublet à base de platine-GEMZAR, puis, s'il y a une bonne réponse, de l'immunothérapie.

Par contre, si jamais le patient progresse après un premier doublet à base de platine-GEMZAR, alors, progression, on propose une deuxième ligne par immunothérapie de type pembrolizumab/atezolizumab. Si jamais le patient progresse après cette première ligne de platine et cette deuxième ligne d'immunothérapie, alors, derrière, c'est une chimiothérapie à base de taxanes, docétaxel ou paclitaxel en France. Cependant, ces traitements de taxane ne disposent pas de données robustes ayant démontré leur efficacité sur la survie globale en troisième ligne. Il y a donc un réel manque de thérapeutique chez ces patients avec un carcinome urothélial en progression après chimiothérapie et immunothérapie.

J'ai juste voulu rappeler pour information qu'il y a une molécule et aussi un anticorps drug conjugate qui est en cours de développement mais qui n'a pas encore fait de dépôt de dossier auprès de l'ANSM, qui s'appelle le TRODELVY, qui est dans la même indication, après échec de chimio-immunothérapie dans le cancer urothélial. C'est une molécule dans un essai de phase 3 qui est en cours de développement, mais nous n'avons pas encore de données.

Je vous parle maintenant de l'enfortumab vedotin, qui s'appelle aussi le PADCEV. C'est un anticorps conjugué, un ADC, antibody-drug conjugate. Ici, vous avez un petit dessin. Cet anticorps est de type IgG1 kappa qui va cibler la nectine-4 qui se trouve sur l'épithélium vésical, qui peut aussi se trouver sur l'épithélium cutané de la peau, surtout les zones à activité mitotique importante, d'où probablement la toxicité cutanée dont je parlerai à la fin. À cet

anticorps est associée la molécule MMAE qui perturbe les microtubules et entraîne la destruction cellulaire.

L'efficacité et la sécurité sont fortement présumées parce qu'il y a un rapport bénéfice/risque qui a été rendu par l'EMA comme étant favorable. Ici, c'est juste pour vous donner quelques données. Nous ne sommes pas censés parler du bénéfice/risque aujourd'hui parce que nous parlons d'un accès précoce post-AMM. J'ai juste voulu vous donner quelques données d'efficacité rapides. Voici l'étude de phase 3, qui s'appelle EV-301, qui était un essai randomisé pour lequel les patients recevaient soit l'enfortumab vedotin soit une chimiothérapie. Le critère de jugement principal était la survie globale. Il y avait des critères de jugement secondaires qui étaient :

- la survie sans progression ;
- le taux de réponse objective ;
- la durée de réponse ;
- le taux de contrôle de la maladie.

C'est donc un essai de phase 3 randomisé en ouvert. Dans le bras comparatif en face il y avait ce que l'on fait en pratique, un traitement par taxanes, paclitaxel ou docétaxel en France, ou vinflunine qui se fait dans d'autres pays mais qui n'est pas spécialement prescrit en France.

608 patients ont été randomisés dans cet essai. Les groupes étaient comparables. On va dire que les trois quarts des patients avaient bien eu deux lignes antérieures, une chimiothérapie et l'immunothérapie, ce qui correspond bien à l'indication. Les résultats que je vous montre ici sont après une exposition médiane de traitement de 5 mois dans le groupe enfortumab vedotin et de 4 mois dans le groupe chimiothérapie.

Concernant la survie globale, les résultats sont encourageants. Il y a une médiane de survie globale qui est de quasiment 13 mois dans le groupe enfortumab vedotin, versus quasiment 9 mois dans le groupe chimiothérapie, donc a priori un gain de 4 mois sur la survie globale, avec un résultat statistiquement significatif qui donnait donc une réduction significative du risque de décès de 30 % dans le groupe expérimental versus le groupe chimiothérapie. C'est un résultat sur la survie globale, quand même, alors que l'on est après chimio-immunothérapie en troisième ligne. S'agissant du taux de survie global dans le groupe expérimental à 6 mois, on est à 77 % de survie, et à 1 an à 51 % de survie alors que dans le groupe chimiothérapie, à 6 mois on est à 70 % de survie et à 12 mois à 40 % de survie.

Je vous avais mis les courbes. Sur les critères de jugement secondaires, on a un gain absolu de survie sans progression un peu plus faible. Là, c'est 1,8 mois de survie sans progression. Voici la courbe de survie sans progression. Ce qui est intéressant, c'est que si jamais le traitement a un faible gain en survie sans progression, on a quand même un bénéfice sur la survie globale. C'est ce que je voulais dire. Ici, ce sont les autres critères de jugement secondaires que je vous ai surlignés en jaune, à savoir le taux de réponse objective, donc les réponses complètes et les réponses partielles, qui sont de 40 % dans le bras expérimental versus 17 %. La durée de réponse médiane est de 7,4 mois dans le bras expérimental versus 8,1, donc il n'y a pas vraiment de différence en termes de durée de réponse pour les répondants. Encore une fois, on a l'impression qu'il y a un bénéfice en survie globale plus qu'en survie sans progression. C'était ce que je voulais vous dire.

Quand on compare la stabilité, la réponse partielle et la réponse complète, on a un taux de 71,9 % dans le groupe expérimental versus 53 %.

La qualité de vie était aussi testée. Je vais quand même vous donner des données d'efficacité parce que c'est encourageant dans ces tumeurs qui sont des maladies graves qui mènent au décès et pour lesquels nous n'avons pas beaucoup d'options thérapeutiques après la chimiothérapie et l'immunothérapie.

En tout cas, pour l'accès précoce, si je regarde juste les quatre critères, j'aurais envie de dire « oui » au fait que la maladie est rare, grave et invalidante. Il n'existe pas de traitement approprié à ce stade, en tout cas satisfaisant. La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et ce médicament est présumé innovant avec cette action de drug conjugate.

Ce dossier me semble donc encourageant pour favoriser l'accès précoce, mais maintenant j'attire votre attention sur les points de vigilance sur la tolérance. Pour moi, c'est surtout de cela qu'il faut que nous discutons. La phase 1 avait retrouvé 13 % d'éruptions cutanées de grade 3-4. Il y a ensuite la phase 3, que je vous ai montrée juste au-dessus. Il y a eu des résultats publiés dans un article qui rapportent 46,9 %, quasiment la moitié, de rashes cutanés associés au traitement. Cela fait partie des toxicités que l'on retrouve. Il y a eu 7 cas de patients décédés. En tout cas dans l'article, ils ne parlent pas spécialement de toxicités cutanées. J'ai regardé l'article lui-même, il parle de dysfonctions multiorganes, d'atteintes hépatiques, de chocs septiques, de neutropénies.

Ça, c'était juste l'article au début. Maintenant, il y a les données mondiales qui poolent la phase 1, la phase 2 et la phase 3 dont je vous ai parlé récemment et les données de vie réelle pour les patients qui ont accès à la molécule dans la vraie vie. Il y avait aussi des toxicités cutanées, ce qu'ils appellent SCAR pour severe cutaneous adverse reactions, donc l'atteinte cutanée. Au niveau mondial, sur tous les patients qui ont été traités en phase 1, phase 2 et phase 3 et les données de vie réelle, 0,54 % des patients font des réactions sévères cutanées. Il y a ensuite eu une analyse un peu plus spécifique des toxicités cutanées, toujours au niveau mondial, qui dit que 31 patients ont connu un décès fatal dans les suites d'un trouble cutané, ce qui fait une instance de 0,31 %.

Je me suis posé la question de savoir si on savait, parmi les patients qui font une toxicité de grade 3 ou 4 cutanée, combien allaient aller jusqu'au décès et je n'ai pas trouvé l'information dans ce que j'avais.

Maintenant, est-ce que c'est l'exception française ou est-ce que c'est le hasard ? Peut-être. En tout cas, ce qui est étonnant, mais je pense qu'il faut qu'on en parle, c'est que concernant les données France que l'on nous a transmises, il y a 4 cas fatals en France et 1 cas fatal en Suisse, ce qui fait 5 cas au niveau européen. Je rappelle que la majorité des patients étaient traités en Europe. En plus, on a aussi une majorité des accès précoces qui étaient faits en Europe.

J'avais aussi un tableau avec les fameux cinq cas, les quatre cas en France et le cas en Suisse, et lorsqu'on voit la cause de décès, on a une défaillance multiorganes, une pancytopenie, et en tout cas il y avait un SCAR event, donc un événement cutané, avec un intertrigo, un exanthème. Pour le deuxième patient, on a une dermatite bulleuse. Pour le troisième, on a

une dermatite bulleuse aussi. L'avant-dernier patient avait une dermatite bulleuse et le dernier patient un syndrome de Stevens-Johnson. Ce sont donc des réactions cutanées graves qui ont mené au décès.

Ici, je me suis permise de faire ce petit schéma que je vais vous expliquer. J'ai regardé les quatre cas français et tout en bas le cas suisse pour voir la cinétique de ces cas cutanés qui ont mené au décès. Vous avez l'âge. Ce n'étaient que des hommes. Vous avez les âges, 75 ans, 77 ans, 69 ans. On voit par exemple que le premier patient a eu ses trois premières injections. Je vous rappelle que c'est une injection à J1, J8, J15 au premier cycle, puis une pause à J21 et on reprend à J28. Le premier patient a eu ses trois injections du premier cycle et c'est à partir du jour 18, donc trois jours après sa troisième injection, qu'il a commencé à avoir de la fièvre, une éruption cutanée, une pancytopenie fébrile associée, une défaillance multiorganes et un décès dans les six jours à partir du moment où l'atteinte cutanée a été décrite.

Le deuxième patient a eu ses trois injections du premier cycle. Au jour 26, au cinquième jour après la dernière injection, en deux jours le patient est décédé avec une dermatite bulleuse et une neutropénie.

Pour le troisième patient, c'est pareil. Il a eu trois injections. Entre la deuxième et la troisième injection, il y avait déjà des signes de toxidermie de grade 3. Le patient a reçu sa troisième injection et cela l'a mené au décès 12 jours après, avec une défaillance rénale et une dermatite bulleuse.

Le quatrième patient n'a pas reçu de troisième injection. Après la deuxième injection, en sept jours, il y a eu décès avec un exanthème et de la fièvre.

Concernant le patient suisse, c'est arrivé un peu plus tard, à partir du J25, où il a commencé à avoir son syndrome de Stevens-Johnson. Il est décédé en deux jours.

Pourquoi ai-je fait cela ? C'est pour comprendre, quand les cas sont graves, ce qu'il se passe. Il y a eu quatre décès en France sur les 163 patients qui ont bénéficié de la molécule. Cela fait un taux de mortalité plus important sur la France par rapport au niveau monde. Cela survient précocement, à chaque fois dans le premier mois, avec une évolution extrêmement rapide. Mon inquiétude, c'est que je ne sais pas comment prévenir cela, comment éviter cela, comment réduire ce risque. Même s'il peut paraître minime au niveau mondial, il existe et j'ai besoin de toute votre aide pour cela.

Dans les documents que nous avons, l'explication sur cette toxicité n'était pas clairement expliquée. Est-ce le fait que la nectine-4 soit présente au niveau cutané qui fait que les médicaments ciblent aussi la peau ? Est-ce lié à un syndrome de relargage cytokinique ? Y a-t-il une réaction immunomédiée que l'on n'a pas encore étiquetée ? En tout cas, je pense que ce n'est pas clairement connu à l'heure actuelle.

S'agissant de notre rôle en CT, comment protéger ces patients ? Comment prévenir cette toxicité face à une molécule qui a été évaluée comme favorable sur le rapport bénéfice/risque par l'EMA ? Si par hasard nous souhaitons donner l'accès précoce ou pas, que faire, en tout cas, pour essayer de minimiser le risque encouru par les patients ?

Je voulais dire que dans le protocole, le laboratoire prévenait des effets indésirables et c'est noté comme « fréquence indéterminée ». Souvent ils mettent « peu fréquent », « fréquent », et dans « fréquence indéterminée », on voit la nécrose épidermique, le syndrome de Stevens-Johnson, l'exanthème. Ils l'appellent « fréquence indéterminée ».

Il y a ensuite des recommandations dans le protocole pour utiliser ce médicament, de réduction de dose, d'interruption de dose. On voit que pour l'éruption cutanée, ils disent de suspendre en cas d'atteinte sévère cutanée pour atteindre le grade 1, ce qui est logique, en effet. Je rappelle que la Commission européenne a autorisé la mise sur le marché sous réserve de mesures additionnelles de gestion des risques, que j'ai un peu précisées ici en quatre tirets. Voici les mesures additionnelles qui ont été proposées par le laboratoire en cas d'utilisation du médicament.

En cas de réaction cutanée de grade 2, il faut suspendre le traitement. En effet, je ne l'ai pas affiché ici, mais ce qui était dans le protocole au moment de l'essai clinique, c'était seulement pour les grades cutanés qui étaient équivalents à 3, et à ce moment-là ils proposaient une suspension de traitement. Il me paraît en effet tout à fait raisonnable de s'arrêter déjà à un grade 2 et de reprendre uniquement s'il y a un grade inférieur ou égal à 1 pour l'atteinte cutanée.

La fièvre peut être liée à de nombreux facteurs, mais dans les différents cas de patients graves, c'était souvent associé à un rash cutané fébrile. Ce que propose donc le laboratoire comme mesure additionnelle de gestion des risques, c'est une surveillance plus stricte des patients en cas de fièvre. Ce n'était pas clairement plus explicite, mais il faut être un peu plus vigilant si les patients ont de la fièvre et bien les surveiller.

En cas de syndrome cutané sévère, Stevens-Johnson ou dermatose bulleuse, ils disent d'arrêter le traitement et de faire une biopsie. En tout cas, j'apprécie l'idée qu'on propose de faire la biopsie parce que l'idée est de comprendre ce qu'il se passe, parce que je pense qu'on n'a pas complètement compris ce qu'il s'est passé d'après les données que j'ai. En cas de toxicité cutanée, il faut au moins documenter, et pas juste décrire, mais documenter en prélèvement.

Le laboratoire propose aussi la remise d'une carte patient spécifiant ce risque cutané que le patient aura sur lui.

Ici, c'est la dernière partie de ma présentation. Ce sont mes trois points et c'est à discuter avec vous tous bien sûr. J'ai trouvé cette molécule très intéressante avec une efficacité très encourageante. J'ai des confrères qui ont connu un cas de décès dans le cadre de ce protocole donc cela retentit un peu, mais il faut essayer de rester le plus objectif possible. C'est sûr qu'il y a une inquiétude, parce que si la toxicité cutanée arrive, j'ai l'impression, des données que j'ai, que c'est le premier mois et que quand cela arrive, cela va très vite et on n'a pas vraiment le temps de bloquer les choses. C'est un peu la sensation que j'ai eue.

Je me suis demandé s'il ne faudrait pas, en cas de toxicité même plus basse, même de grade 1, dans le premier mois, fortement recommander par exemple une hospitalisation pendant 48 heures pour être sûr que cela ne s'aggrave pas, dans un établissement qui a un accès à proximité avec un service spécialisé en dermatologie. Même si les oncologues médicaux sont précautionneux avec leurs patients, je pense que pour l'atteinte cutanée il faut un spécialiste

de la peau pour nous aider à différencier une atteinte qui peut mal évoluer ou pas. Il y a sûrement aussi un aspect des lésions qui peut interpeller un dermatologue, donc il me semble important d'avoir un avis spécialisé.

Peut-être qu'il faut aussi préconiser une unité de soins intensifs. Si le patient se met à avoir un syndrome de Stevens-Johnson, il faut peut-être après l'envoyer dans une unité intensive.

Faut-il une visite hebdomadaire le premier mois avec un examen clinique systématique ? Faut-il un appel téléphonique le premier mois une fois sur deux ?

En tout cas, je me suis inquiétée de cette atteinte cutanée qui peut mener au décès et c'est surtout ce dont je voulais discuter avec vous éventuellement, mais je peux répondre à toutes vos autres questions. Je vous remets la conclusion que j'avais envie de proposer sur les données que nous avons, en sachant que le rapport bénéfice/risque n'a pas à être évalué par la CT.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci beaucoup pour cette analyse détaillée. Nous avons une contribution d'association.

**Fatiha Barka, membre de la CT.-** Il s'agit de la contribution de l'association Cancer Vessie France Les Zuros, qui recense 115 adhérents avec 544 membres du groupe de soutien. En ce qui concerne l'impact de la maladie sur le quotidien et le retentissement auprès de l'entourage, il est indiqué que du fait de la dégradation rapide liée à la maladie et de la perte d'autonomie, les patients sont très demandeurs et sollicitent énormément leurs proches, souvent les conjoints, qui deviennent forcément des aidants qui se trouvent démunis au stade terminal de la maladie et qui supportent souvent une charge très lourde au quotidien.

La progression des métastases s'accompagne de douleurs atroces et difficiles à soulager, avec une forte progression de la maladie malgré la chimiothérapie et les immunothérapies. Les patients se retrouvent face à la mort car il n'y a plus d'options de traitement.

En ce qui concerne les attentes par rapport au traitement étudié, pour eux la parole des patients est très divergente car on remarque soit une bonne tolérance, et donc une stabilisation, soit une mauvaise tolérance et des effets secondaires graves, avec malgré tout :

- une facilité d'administration du traitement, d'une durée de 30 minutes environ ;
- une toxicité hématologique moins importante comparé à la chimiothérapie ;
- une durée d'hospitalisation réduite par rapport à la chimiothérapie quand tout se passe bien et sans complication des effets secondaires.

Concernant les inconvénients, ils parlent des effets secondaires notamment cutanés, pouvant même être mortels. En ce qui concerne le traitement étudié, pour eux, les améliorations majeures seraient la prolongation de la vie dans de bonnes conditions sans devoir être hospitalisé, comme je l'ai indiqué, et d'essayer de pouvoir mener une vie presque normale avec une toxicité et des effets secondaires moindres que ceux d'une chimiothérapie.

S'agissant des craintes, il y a toujours ce développement qu'ils indiquent comme étant spectaculaire au niveau des problèmes cutanés, avec des douleurs associées à ces problèmes.

En ce qui concerne le PUT-RD, ils n'en ont pas connaissance. Ils n'ont pas non plus connaissance des PROMs.

S'agissant des conditions qu'ils préconisent pour collecter au mieux les informations en ce qui concerne les recueils d'information à domicile, ils préconisent une application via smartphone à domicile ou un questionnaire écrit, mais toujours à remplir dans un contexte quotidien à la maison avec l'aide d'un soignant à l'hôpital.

Par ailleurs, ils souhaitent vivement qu'une équipe pluridisciplinaire puisse les contacter régulièrement, notamment après la première injection, pour les questionner sur les éventuels effets secondaires.

En ce qui concerne les mesures de gestion du risque, pour eux il semble nécessaire de détecter et prendre en charge les effets secondaires notamment cutanés. Ils le redisent. Ils indiquent également vouloir avoir une approche pluridisciplinaire dès le départ en associant par exemple des allergologues et des dermatologues avec une évaluation du patient par un dermatologue entre la première et la deuxième injection.

En conclusion, ils indiquent quand même qu'ils ont interrogé trois personnes, dont deux patients et un proche aidant, via Google Forms et les réseaux sociaux.

En synthèse, ils indiquent que le PADCEV a montré des résultats très encourageants lors des essais cliniques dans ce contexte. C'est l'option de la dernière chance pour eux. Ils constatent, à travers les échanges dans leur groupe de soutien, qu'ils veulent essayer une option qui leur permettra de gagner quelques mois, voire quelques années de vie supplémentaires.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Nous ne nous étions pas concertés, donc je trouve intéressant ce que proposent les patients. Je trouve qu'ils l'ont bien senti.

**Fatiha Barka, membre de la CT.-** Tout à fait. On retrouve effectivement toutes les informations que vous nous avez communiquées.

**Pierre Cochat, Président.-** Clémence, ton analyse de la chronologie des accidents cutanés, c'est très bien. C'est très contributif.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Nous avons oublié de le dire, mais il n'y a pas de déport sur ce dossier.

**Pierre Cochat, Président.-** D'accord. Patrick Niaudet ?

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Je voudrais revenir sur le problème des lésions cutanées. Une hypothèse possible est que l'expression au niveau de l'épiderme de la protéine nectine-4 varie d'un sujet à l'autre. Je me demandais si on avait la possibilité d'étudier le niveau d'expression sur des biopsies cutanées avec des anticorps et de voir s'il n'y aurait pas une corrélation entre ce niveau d'expression et l'apparition de lésions sous traitement.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je trouve que ce serait intéressant. Ce serait une biopsie sur peau saine avant et après le traitement. En tout cas, cela n'a pas été fait. Pourquoi pas ? Comme c'est une hypothèse de dire que la nectine-4 est variable chez les patients, est-ce que le fait d'avoir cela comme hypothèse ou d'y penser aujourd'hui fait que nous pouvons demander à tous les patients de faire une biopsie cutanée ? Je ne sais pas. Cela peut être une des hypothèses.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Cela a-t-il été étudié sur les biopsies des patients ?

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Ceux qui ont eu des cas graves n'ont pas tous eu une biopsie, je tiens à le dire.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Ont-ils eu des études en immunofluorescence ?

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je n'ai pas retrouvé ces données de biopsies ni de chiffres en immunohistologie sur les patients graves. Je ne sais pas si cela dit quelque chose au chef de projet.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Il y a eu quelques biopsies réalisées, mais c'était pour identifier le type de lésions.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** C'était pour dire si c'était une dermatite bulleuse, un syndrome de Stevens-Johnson. C'était pour déterminer l'atteinte dermatologique. Je trouve qu'ils n'ont pas beaucoup analysé le mécanisme.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Ce qui est dommage.

**Pierre Cochat, Président.-** C'est astucieux, comme approche. Jean-Christophe ?

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je voulais remercier Clémence pour son remarquable rapport, parce que vous avez posé absolument tous les problèmes et cela va bien au-delà puisque finalement, au niveau d'un accès précoce, nous devons répondre à quatre questions et le rapport bénéfice/risque a été évalué cette fois-ci non pas par l'ANSM, mais par l'EMA.

En fait, ils ont conclu à la persistance d'un rapport bénéfice/risque suffisant pour continuer. La question que je me pose est la suivante. Peut-on évaluer le risque, qui est relativement faible ? Tu parles de 0,30 %, quelque chose comme cela. Par contre, dans ton analyse des cinq cas, c'est-à-dire les quatre cas français et le cas suisse, on a l'impression qu'une fois que la maladie dermatologie du style Stevens-Johnson ou épidermolyse bulleuse est lancée, le décès survient dans un syndrome de défaillance multiviscérale extrêmement rapidement. Une fois que ce processus est lancé, malheureusement, il ne peut guère être stoppé.

La question qui se pose à nous est d'essayer d'évaluer le bénéfice potentiel de ce nouveau médicament assez novateur par rapport aux autres thérapeutiques vis-à-vis d'un risque minime, mais quand même grave, de décès. Peut-être que le lien est entre cette protéine nectine-4 qui est commune entre la peau et les cellules uroépithéliales de la vessie. Au fond, c'est cela. On va nous poser quatre questions pour lesquelles nous n'avons pas pris sur ce rapport bénéfice/risque.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Tout à fait. C'est vraiment pour cela que je vous l'ai présenté comme cela. Chacun peut donner son avis, en tout cas si on regarde les quatre critères, je trouve dur de répondre « non » à l'un des quatre critères. Peut-être pouvons-nous apporter des mesures ou des recommandations. Je ne sais pas à quel point c'est applicable, mais nous pouvons apporter des mesures, aider l'oncologue qui va prescrire ce médicament à se dire « il faut que je fasse attention à la toxicité cutanée » ou « ils recommandent d'appeler le patient trois fois par semaine ».

Je pense que ce message de warning doit être mis en avant. Faut-il, comme le proposent les patients, avoir un dermatologue dans la boucle dès le début ? Pourquoi pas ? Un élément qui me manquait dans le dossier et dont vous avez parlé, c'est que parmi les grades 3-4 cutanés et parmi les Stevens-Johnson et les dermatites bulleuses, je ne sais pas quels sont ceux qui sont allés jusqu'au décès ou pas et s'il y en a qui n'ont pas mené au décès. Je n'ai pas cette information et c'est cela qui m'embête un peu.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Il est dommage que Bernard Guillot ne soit plus là parce qu'il nous aurait peut-être apporté quelque lumière.

**Pierre Cochat, Président.-** On a l'impression que certains sont décédés des complications des lésions cutanées et non pas des lésions cutanées directement.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Tu as raison, Pierre, mais finalement c'est rapide, en deux jours.

**Pierre Cochat, Président.-** L'analyse de Clémence est parfaite parce que cela montre bien que c'est précoce et brutal. Il y a probablement une histoire septique derrière, peut-être toxique en même temps. Je ne sais pas, mais c'est vrai que c'est très préoccupant. Si je me rappelle bien, sur le tableau il y a deux patients pour lesquels il n'y a pas d'autre explication que la lésion cutanée, quand même. C'est peut-être par manque d'information.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je trouve que l'information n'était pas toujours la plus précise en fonction des cas proposés.

**Pierre Cochat, Président.-** Nous sommes d'accord.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Pour compléter au niveau de la latitude que vous avez par rapport au RCP, nous sommes dans l'accès précoce donc ce n'est pas tout à fait comme dans le droit commun. Vous avez la possibilité de modifier l'indication du produit. Vous pouvez restreindre. En revanche, concernant les préconisations d'emploi, c'est vraiment la compétence de l'ANSM et on ne peut pas aller au-delà de ce qu'ils préconisent dans le RCP. En accès précoce, nous ne pouvons pas aller au-delà.

**Pierre Cochat, Président.-** Ne pourrions-nous pas trouver une façon de le formuler ? Nous parlons que de cela depuis le début, quand même.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Certes, mais à moins de l'insérer dans le libellé, non.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Ne peut-on pas faire une exception et alerter du fait qu'il faut rediscuter de cela ? Je pense que c'est majeur.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Attendez, l'ANSM n'a même pas été impliquée. C'est l'EMA.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** On est en post-AMM.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, c'est un peu particulier. Je pense qu'il faut peut-être trouver une façon de le formuler dans notre texte, notamment en conseillant une RCP, etc., comme le disait Clémence.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Donc en l'insérant dans le libellé de l'indication ?

**Pierre Cochat, Président.-** Oui.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** C'est quelque chose qui serait possible. Il faut le justifier par l'un des quatre critères, peut-être sur la présomption d'innovation.

**Pierre Cochat, Président.-** Francis ?

**Francis Bonnet, membre de la CT.-** Toujours dans la même discussion et pour répondre aux préoccupations de Clémence, je suis très dubitatif sur la prévention, avec ou sans dermatologue.

L'expérience que j'ai pour avoir vu des Stevens-Johnson en réanimation, c'est qu'effectivement cela va très vite, ce sont des lésions extensives, et ils décèdent très rapidement. En fait, c'est un processus septique avec une défaillance multiviscérale. Une fois que c'est parti, c'est parti. Je ne vois pas en quoi repérer deux jours avant un petit bobo sur la peau va amener à des mesures préventives. Il s'agit plus de la compréhension du phénomène, sur lequel je n'ai aucune compétence mais qui peut éventuellement faire évoluer les choses, que de faire des recommandations pour dire « faites bien attention » ou « passez des coups de fil répétés ». Je pense qu'il faut considérer l'incidence du phénomène comme tel, l'évaluer dans le rapport coût/bénéfice, mais la prévention, pour l'instant, cela me paraît un peu utopique.

**Pierre Cochat, Président.-** Julien ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** J'ai une question et un commentaire. La question est pour que les choses s'articulent bien pour la communauté oncologique. On a bénéficié d'un accès compassionnel de l'ANSM qui a été largement utilisé par la communauté française, et d'ailleurs les données ont été montrées, parce que le besoin est clairement majeur, c'est une maladie grave avec peu d'options thérapeutiques. Cet accès compassionnel a été interrompu non pas du fait de l'AMM, mais du fait des décès toxiques sur complications cutanées.

Du coup, l'ANSM, dans la lettre qu'elle a envoyée à tout le monde, a dit qu'elle analyserait en détail les cas pour savoir si l'accès compassionnel pourrait continuer ou pas. Ma question est donc la suivante. Y a-t-il eu un rapport final de l'ANSM ? Quelque part, je suis gêné par le fait qu'un accès compassionnel s'interrompe pour toxicité et que nous enchaînions avec un accès précoce sans qu'il n'y ait de lien entre les deux événements, même si je le comprends, et je ne suis pas en train de dire qu'il ne faut pas donner l'accès précoce. Je trouve qu'il faut du liant pour expliquer, pour ne pas qu'on ait l'impression qu'il y a deux agences qui ont fait leur

truc de leur côté et qu'en gros le travail de l'une s'arrête, alors qu'elle a interrompu pour toxicité, là où commence celui de l'autre, ce qui donne une impression de flottement.

**Pierre Cochat, Président.-** Tu as raison.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Merci. Tu as raison.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Y a-t-il eu un rapport final de l'ANSM sur tout cela, un truc qui dise « si nous étions encore en pré-AMM nous aurions continué l'accès compassionnel ou quelque chose comme cela ?

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Moi, je n'ai pas l'information. Je ne crois pas.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous avons eu quelques entretiens avec l'ANSM et ils étaient plutôt favorables à la reprise de ce traitement compte tenu des mesures additionnelles de gestion du risque.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Mais verbalement ? Il n'y a pas eu de dossier papier ?

**Pierre Cochat, Président.-** Ce n'est pas un document officiel.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Les recommandations sont un peu mièvres par rapport à la gravité. Ce n'est pas de remettre une carte ou de téléphoner tous les jours qui suffira. C'est mièvre.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je suis d'accord. La carte, ce n'est pas cela qui sauve le patient du décès.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Pour rebondir, il ne faut pas oublier que plus de la moitié des patients qui reçoivent ce traitement ont une toxicité cutanée. La majorité du temps elle n'est pas très grave. Elle est soit négligée et on garde la même dose, soit résolue par une interruption et une reprise à dose diminuée de traitement, quand c'est un peu plus grave. Du coup, les cas graves, les Stevens-Johnson, les bulles et les décollements cutané, représentent seulement une minorité des toxicités cutanées.

Je dis cela parce que dans la façon dont nous allons formuler les recommandations, il faut faire attention à ne pas dire qu'il faut hospitaliser les 50 % des gens qui ont une toxicité cutanée. Sinon, on va remplir nos services d'oncologie de gens que l'on va hospitaliser 48 heures. Je ne suis pas sûr que l'on évite beaucoup de drames, mais du coup on embolise les services d'hospitalisation.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je suis d'accord. C'est vrai que je ne sais pas comment avancer sur ce dossier.

**Pierre Cochat, Président.-** Je trouve que la piste de Patrick Niaudet est bonne. C'est de la science et c'est en prospectif, mais c'est malgré tout une approche qui est séduisante si cela se vérifie.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Pour un accès précoce, pouvons-nous exiger, comme nous pourrions le faire en accès conventionnel, une étude de facteur prédictif de la toxicité cutanée ? Ensuite, ce serait à eux de chercher le mieux. Est-ce la biopsie cutanée ? Est-ce un dosage sanguin

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, nous pourrions dire que nous souhaiterions disposer d'éléments prédictifs, mais nous ne pourrions pas aller bien au-delà.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Ils ont déposé dans le cadre du droit commun donc nous pourrions le dire à cette occasion. Je ne sais pas à quelle CT nous le verrons, mais ce sera très prochainement.

**Pierre Cochat, Président.-** Nous le mettrons dans le droit commun. D'accord. Nous allons en reparler de la même façon.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Concrètement, nous ne pouvons pas trop faire de recommandation. Nous pouvons juste modifier l'indication. Que pouvons-nous modifier dans l'indication ? Nous n'en savons rien parce que nous n'avons pas les facteurs prédictifs.

**Pierre Cochat, Président.-** Non, je pense que nous ne pouvons pas modifier l'indication.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Il faut peut-être exiger un examen clinique cutané à chaque injection parce que je ne suis pas sûr que cela ait été fait systématiquement. Je ne suis pas certain que les oncologues regardent la peau à tous les coups de façon très attentive. Là, par contre, cela paraît légitime pour au moins éviter de remettre une dose chez quelqu'un qui est déjà en train de décoller.

**Pierre Cochat, Président.-** Comme le disait Francis, et je partage son point de vue parce que j'en ai vu aussi dans d'autres contextes, quand un Stevens-Johnson a démarré, il a démarré. Tu ne peux plus faire grand-chose.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Sur le site de l'ANSM, ils disent « si votre patient n'a pas reçu le traitement, vous ne devez pas administrer enfortumab vedotin jusqu'à nouvel ordre ». C'est daté de janvier 2022.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** À l'heure actuelle, cet accès compassionnel est toujours suspendu.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Oui, c'est l'accès compassionnel qui a été interrompu.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Depuis il a l'AMM donc l'accès compassionnel ne peut pas reprendre dans la mesure où le produit a l'AMM.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Je ne comprends pas leur logique. On a l'impression que ce ne sont pas les mêmes personnes qui ont pris les deux décisions.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, je suis d'accord. Madame Faïdi a une intervention.

**Souad Faidi, pour l'ANSM.-** Je voulais juste ajouter quelques éléments par rapport à l'analyse des données des quatre cas français et du cas suisse. Effectivement, le rapport n'est pas encore sorti. Il est en train d'être évalué par le CRPV de Poitiers et nous aurons les résultats le lundi 16.

Autrement, par rapport aux décisions au niveau national, à la suite de la réception de ces quatre cas consécutifs qui sont arrivés assez rapprochés, nous avons suspendu les inclusions et aujourd'hui, l'EMA a réintroduit le produit et a redonné un bénéfice/risque positif uniquement sur la base de ces éléments-là, c'est-à-dire une information des professionnels de santé, une carte patient et éventuellement une biopsie pour le diagnostic en cas de signe de toxicité cutané.

Nous pouvons éventuellement voir si nous pouvons agir au niveau national, en dehors des recommandations de l'EMA, pour apporter plus d'informations et pour anticiper ce genre de situations de toxicité cutanée pour donner plus de moyens aux professionnels de santé pour anticiper.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, donc vous êtes très prudents aussi.

**Souad Faidi, pour l'ANSM.-** Oui. Ce qui est ennuyeux avec ce produit c'est qu'en termes d'efficacité, il est assez bien accueilli. Après, il faut se donner les moyens de pouvoir contourner le risque.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** C'est-à-dire que vous pouvez émettre des recommandations à appliquer ?

**Souad Faidi, pour l'ANSM.-** C'est la question que je vais poser aux équipes de la direction médicale pour voir si nous avons la latitude, au niveau national, pour pouvoir appliquer ce que l'EMA demande, bien sûr, mais également aller au-delà, en termes d'informations, pour pouvoir mieux encadrer.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je pense qu'il faut en discuter vite, en tout cas si nous rendons notre avis aujourd'hui.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Vous avez dit que le rapport était disponible le 16 ?

**Souad Faidi, pour l'ANSM.-** Oui, le rapport sur les quatre cas français. Le CRPV de Poitiers a eu beaucoup de mal à documenter les cas.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Il faut peut-être attendre ce rapport. Non ?

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Nous pouvons peut-être nous mettre en stand-by.

**Pierre Cochat, Président.-** Pouvons-nous différer un peu, Sophie ? Cela peut être une option d'attendre cela. Est-ce que du côté de l'ANSM c'est susceptible de vous faire changer d'avis

ou de modifier quelque chose ? Qu'est-ce que cela aura comme répercussions directes pour vous ?

**Souad Faidi, pour l'ANSM.-** La France est co-rapporteur sur ce dossier. En ayant plus d'éléments sur l'enquête faite par le CRPV de Poitiers sur les quatre cas, en ayant plus d'éléments sur ce point-là, nous avons peut-être plus de moyens d'agir pour demander plus de mesures.

**Pierre Cochat, Président.-** Ok. Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Si nous donnions le « OK » aujourd'hui ou dans une semaine ou deux, quelles sont les informations qui seront publiées, à la fois vis-à-vis des patients et vis-à-vis des prescripteurs ? J'ai entendu par exemple que toutes les éruptions n'étaient pas forcément des Stevens-Johnson. Quels sont les facteurs de différenciation, en fait ?

D'autre part, il y a cette mise à disposition précoce. C'est vrai que maintenant il y a une AMM qui date de quatre ou cinq jours, mais est-ce que les patients seront parfaitement informés du fait qu'il y a des effets positifs mais qu'il peut y avoir la loterie d'un effet cutané grave avec je ne sais quoi comme facteur de prudence ? Je suis tout à fait d'accord pour penser que le fait de remettre une carte à un patient ne change rien à sa destinée.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Il y a une étude qui sera en cours neuf mois après l'AMM pour évaluer la compréhension de la carte patient par les patients. C'est prévu.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Ma question n'est pas celle-là. Que va-t-on donner comme informations ? D'ailleurs, c'est une question qui peut s'élargir à tous les accès précoces. Que dit-on au patient sur les incertitudes, à la fois sur les effets positifs et les effets négatifs ? En l'occurrence, ici l'effet négatif est autre chose que les habituelles « toxicités gérables ».

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Dans le PUT, il y a des fiches d'information aux patients. Il y a justement des éléments sur tout cela dans le PUT. Normalement, le patient reçoit cela et le médecin l'en informe également.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Est-ce que dans le PUT il y a une signature du patient ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Je ne sais plus. Je vais regarder.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Non, il n'y a pas de signature. Ce n'est pas un essai clinique.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous sommes à peu près dans cette situation et la qualité de l'information apportée est quand même l'élément majeur. Nous le voyons de plus en plus, dans tous ces cas, nous sommes dans des situations où nous avons une présomption de bénéfice/risque mais où l'on est pratiquement dans le cadre d'un essai thérapeutique et je ne suis pas sûr que l'information soit toujours claire et loyale vis-à-vis de cela. C'est un sujet que nous avons déjà abordé dans les discussions en petit comité et que j'aborde également sur le plan éthique. Je trouve qu'à certains moments, on est assez limite sur ce point-là.

**Julien Peron, membre de la CT.-** La réflexion s'élargit à toutes les indications. Le jour où ce traitement n'est plus en accès précoce mais en accès conventionnel, la problématique de l'information du patient demeurera.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** En sachant que là, le produit a l'AMM. On est un peu au-delà de la présomption de bénéfice/risque.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Je regardais, je n'ai pas vu passer le PUT de ce médicament, me semble-t-il.

**Francis Bonnet, membre de la CT.-** Pour être un peu simpliste, je dirais que nous avons des patients qui ont une espérance de vie de 9 mois qui passerait donc à 12 ou 13 mois. En même temps, en face, ils ont ce risque que nous venons de décrire, qui est une épée de Damoclès assez inconfortable, mais en même temps par rapport à un pronostic qui n'est pas énorme. Soit nous considérons en l'état que la balance est positive et bien sûr on en informe les patients, soit il fallait considérer en amont que le risque était excessif en l'état actuel des connaissances et du fait de son absence de prévention possible, mais c'est le rôle de l'ANSM. Je rappelle que c'est 9 mois de survie versus 14 mois.

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.-** Puis-je faire un commentaire sur ce que vient de dire Francis ? Cela me fait penser à une chose. Un patient qui arrive aux urgences avec des bulles ou un Stevens-Johnson dans ce cadre-là n'ira jamais en réanimation. Compte tenu du pronostic de la maladie, je ne sais pas ce qu'en pense Francis, mais on ne va pas réanimer ce patient, on va faire des soins de support. Ce n'est pas illogique non plus [inaudible 0:51:12] rapidement de cette maladie, à partir du moment où il y a une probabilité non négligeable qu'il ne bénéficiera pas des soins de réanimation optimisés compte tenu du pronostic de départ de la maladie.

Ensuite, je voulais dire aussi que la RCP de l'EMA et sur le PGR, ils expliquent un peu. Je dis cela surtout parce que l'ANSM veut le savoir. Ils disent que chaque pays a la main pour pouvoir faire la communication qu'il souhaite faire. C'est mon deuxième point.

Le troisième point, c'est que comme nous sommes dans le cadre d'un accès précoce, si c'est comme pour tous les accès précoces, la demande doit être faite sur une plateforme centralisée et c'est aussi au laboratoire de faire les mesures de précaution, les conseils aux patients et la fiche. Pour répondre à Michel, dans ce cadre-là encore plus que pour des prescriptions classiques, le consentement éclairé est obligatoire avec la remise d'un document et une fiche patient spécifique avec les recommandations. Sur le PGR tel qu'il est présenté sur le site de l'EMA, ils expliquent bien quels sont les signes cliniques que le patient doit vérifier et pour lesquels il doit être alerté.

**Pierre Cochat, Président.-** Ok. Je pense que nous n'avancerons pas plus de ce côté-là.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Nous allons le reprogrammer.

**Pierre Cochat, Président.-** À quand pouvons-nous le reprogrammer ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Nous avons un peu de délai parce que c'est un dossier qui nous est arrivé en pré-AMM et qui a basculé en post-AMM, donc nous l'avons un peu évalué en

temps masqué, mais nous avons encore du temps pour le repasser. Nous pouvons le voir la fois prochaine ou encore la suivante.

**Pierre Cochat, Président.-** Nous nous rappellerons des échanges, je pense, parce qu'ils étaient quand même assez spécifiques.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous pourrions demander à Bernard Guillot de nous éclairer également sur des aspects de prévention ou des choses comme cela.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** C'est une bonne idée.

**Pierre Cochat, Président.-** Pouvez-vous l'ajouter comme expert ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Nous allons voir si c'est possible et nous allons voir si nous ne pouvons pas cumuler le droit commun et l'accès précoce.

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Si l'ANSM a besoin d'interagir avec Bernard Guillot ou moi ou d'autres, qu'ils n'hésitent pas.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, bonne idée. Merci à vous. Très bien.

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