



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 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. Examen d'inscription : PADCEV 20 - 30 mg (enfortumab védotine) (CT-19842) –
ASTELLAS PHARMA**

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à PADCEV.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Monsieur Guillot, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va parler de PADCEV qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, on donnera la parole à Bernard Guillot, ainsi qu'à Clémence Basse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité PADCEV, enfortumab vedotin à 20 mg et 30 mg en poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sel de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmé-1 (PD-L1 antiPD-L1) suite à l'obtention de l'AMM européenne attribuée le 13 avril 2022.

Pour rappel, le collège de la HAS a émis le 16 juin dernier un avis favorable dans l'accès précoce post-AMM pour cette spécialité dans le périmètre de l'indication de l'AMM. La durée d'autorisation était fixée à six mois. Pour cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire revendique aussi un intérêt de santé publique.

Cette demande d'inscription repose essentiellement sur les données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III EV301 randomisée, ouverte et comparative menée chez les patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique, ayant précédemment été traité par chimiothérapie à base de sel de platine ou un PD-L1 ou un anti-PDL1. L'objectif de cette étude était de comparer la survie globale des patients traités par PADCEV versus celle des patients traités par chimiothérapie, au choix de l'investigateur (docétaxel, paclitaxel ou vinflunine).

Le laboratoire a également soumis des résultats de l'analyse exploratoire, qui sont des analyses actualisées à 24 mois de cette étude. Ces résultats vous seront présentés par notre rapporteur, le Docteur Clémence Basse.

Pour rappel, dans ses conclusions, lors de l'octroi de l'accès précoce, la Commission a indiqué qu'elle restait à ce jour préoccupée par des cas de réaction cutanée, parfois avec des évolutions fatales observées lors de l'accès compassionnel de ce produit. C'est dans ce contexte que nous avons sollicité le Professeur Bernard Guillot qui va nous apporter son expertise à ce sujet.

Je laisse la parole à nos deux experts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Bernard, on te passe la parole.

M. le P^r GUILLOT.- Vous comprenez que ma compétence n'est pas du tout sur l'efficacité de ce produit dans la situation des cancers urothéliaux, Clémence vous le dira. Je crois que vous aviez souhaité avoir mon avis sur la gravité des toxicités cutanées. C'est une histoire qui n'est pas trop banale parce que pendant l'étude de phase III, il y a eu certes des effets cutanés puisqu'on s'aperçoit que plus de 53 % des patients font des réactions cutanées. Mais les réactions cutanées, cela va de simples rashes ou de prurits à des réactions plus sévères qui sont déjà signalées dans l'étude de phase III. Il n'y a pas de décès qui avait été rapporté en rapport avec cela. Les grades III-IV dans l'essai pivot, c'est 14,5 % de forme cutanée graves puisque grade III-I, versus 0,7 % dans le bras contrôle, ce qui n'était pas banal.

Ce qui était surprenant dans l'historique, c'est que l'ANSM a interrompu l'accès compassionnel le 24 décembre 2021 en raison de formes extrêmement sévères d'atteintes cutanées que je vais essayer de vous décrire, notamment quatre décès chez des patients en accès compassionnel en France, ce qui interroge sur la poursuite de l'utilisation de ce médicament tant que nous n'avons pas éclairé ces différentes données.

Les effets secondaires graves observés, ce sont essentiellement des syndromes de Stevens Johnson. Le syndrome de Stevens Johnson, c'est une maladie toxique ou post-infectieuse, mais en l'occurrence toxique qui se manifeste par des décollements cutanés et surtout des écoulements bulleux qui peuvent toucher la conjonctive, la bouche, les régions génitales, qui est grevée d'une morbidité non négligeable chez ces patients. Par contre, c'est généralement résolutif avec l'arrêt du médicament causal le plus vite possible, et d'autre part, une corticothérapie générale adaptée en fonction de la gravité des signes observés.

Le deuxième syndrome, c'est le syndrome de Lyell. Il commence de manière souvent à bas bruits, avec une éruption qui va être qualifiée par les investigateurs de rash, mais malheureusement, ce rash va se compliquer de développements cutanés superficiels diffus et décollement muqueux. Je rappelle que le syndrome de Lyell, toutes formes confondues et tous âges confondus, ce sont 30 % de décès et un nombre très important de séquelles fonctionnelles, en particulier des séquelles fonctionnelles oculaires pouvant aller jusqu'à la cécité, mais également des synéchies au niveau des muqueuses, notamment au niveau des muqueuses anales ou génitales qui peuvent poser des problèmes dans la vie quotidienne de ces patients. C'est une maladie particulièrement sévère avec 30 % de décès.

Il y a eu d'autres types d'effets secondaires graves, comme les DRESS qui sont des syndromes cutanés d'érythèmes assez diffus, mais associés la plupart du temps à des signes viscéraux, notamment des signes pulmonaires, des signes hépatiques ou des signes rénaux qui en font toute la gravité. Ce sont des éruptions qui peuvent être fébriles. Ce sont des éruptions qui sont associées également à une (inaudible son 8, 00'16'23) et qui a une morbi-mortalité également possible selon le terrain sur lequel cela survient, si les gens ont déjà des comorbidités préexistantes. Tous ces signes cutanés sont extrêmement préoccupants.

Je vais revenir sur les données qui sont proposées. Les données de l'essai de phase III sont relativement rassurantes, mais on s'aperçoit que les données de pharmacovigilance post-autorisation aux USA, on compte 147 événements indésirables, dont 64 graves. Parmi eux, on compte 8 cas de syndromes de Stevens Johnson avec deux décès et 5 cas de syndrome de Lyell qui ont entraîné également deux décès. Une actualisation a été faite. Jacqueline m'a renvoyé encore ce matin une actualisation de l'ANSM. Je n'ai pas encore eu le temps de l'analyser,

mais je pense qu'éventuellement, ils nous en parleront. Cela montre que l'on observe toujours des apparitions de ces complications cutanées, même si elles restent en pourcentage relativement modestes.

Mon propos n'est pas de dire si ce produit, en termes d'efficacité, a sa place dans une situation carcinologique particulièrement délicate, dans les cancers urothéliaux graves qui ont déjà utilisé les thérapeutiques conventionnelles et qui sont en impasse thérapeutique. Je pense que la prise de risque est vraisemblablement raisonnable.

Je voudrais attirer l'attention sur le fait qu'il faut une bonne coopération entre l'oncologue et le dermatologue pour essayer d'arrêter le traitement ou de modifier les doses, mais vraisemblablement d'arrêter le traitement la plupart du temps assez précocement en fonction du type d'éruptions. Ce type d'éruptions, dans le syndrome de Lyell, cela peut commencer de manière tout à fait banale avec une petite éruption morbi-uniforme, qui va devenir de plus en plus foncée et se décoller en deux, trois jours. Si on ne demande pas l'avis du dermatologue très précocement, on risque de passer à côté. Comme l'élément essentiel dans ces formes graves, c'est d'arrêter le plus vite possible le traitement, on sait que c'est l'un des éléments pronostics majeurs de ces éruptions graves. C'est l'arrêt le plus précoce possible du médicament. C'est assez trivial comme constatation. Néanmoins, il faut le faire.

Je pense qu'il y a besoin d'encadrer ce médicament de manière très précise. Le PGR en tient compte, mais je pense qu'il faut aller peut-être plus loin. Il faut laisser ce médicament, comme cela a été fait entre l'accès précoce et maintenant sous surveillance stricte. Je serai assez partisan que ce médicament soit revu assez rapidement après une utilisation en vie quotidienne standard, pour savoir si ces signaux de morbi-mortalité cutanée persistent, s'aggravent ou se confirment. Ou si, au contraire, c'est une espèce d'épiphénomène liée à une mauvaise utilisation ou une mauvaise connaissance du produit dans son utilisation initiale. Le PCHR prévoit une carte patient, une information, etc. Je pense qu'il faut aller un peu plus loin là-dessus.

Ce n'est pas un hasard si les gens font des décollements cutanés parce que l'anti-monoclonal est un anti-nectine 4 présent à la surface des kératinocytes. On peut imaginer que s'il se fixe sur cette nectine 4, il va entraîner des défauts d'adhésion puisque c'est une protéine d'adhésion. Il y a un rationnel physiopathologique sur lequel on peut éventuellement s'appuyer.

Ce qu'on ne sait pas du tout aujourd'hui, c'est si l'importance de l'expression de la nectine 4 dans la peau est prédictive de l'apparition d'une pathologie cutanée. On ne le sait pas. J'ai interrogé les gens qui avaient utilisé ce produit et qui sont un peu concernés. Pour l'instant, ils n'en ont pas la notion. Je crois qu'il est prévu, de la part du laboratoire et je pense à la demande de l'EMA, de faire une recherche là-dessus dans la suite du développement du produit. Ce serait intéressant, mais cela voudrait dire éventuellement, avant de mettre les patients sous traitement, qu'il faudrait leur faire un dosage de l'expression de nectine 4 dans la peau, ce qui n'est aujourd'hui pas du tout un test qui se fait en pratique routinière.

On a un rationnel physiopathologique à cette morbi-mortalité importante, mais pour l'instant, on n'a pas de facteur prédictif. On sait que cela survient très précocement, en général pendant le premier cycle, à la première, deuxième ou troisième injection, mais beaucoup plus rarement

ultérieurement.

Voilà les points sur lesquels je voulais attirer l'attention de la Commission. C'est un produit dont Clémence nous dira l'importance qu'il a pour les patients atteints de cancers urothéliaux, mais sur lequel manifestement, une vigilance doit être apportée si l'on veut protéger les malades.

Je suis à votre disposition.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Clémence.

M^{me} le D^r BASSE.- Merci Bernard pour ta présentation et merci au chef de projet. Nous sommes aujourd'hui en train de discuter du droit commun pour le PADCEV, l'enfortumab vedotin. Nous avons en effet discuté de ce dossier avant l'été, en mai, pour un accès précoce POST-AMM. Le laboratoire Astellas veut que l'on discute aujourd'hui dans le droit commun du PADCEV en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ont été précédemment traités par chimiothérapie et immunothérapie PD-L1/PD1. Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR III et un ISP. Dans la stratégie thérapeutique, c'est en première intention chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ont été précédemment traités par chimiothérapie et immunothérapie PD-L1/PD1.

Je rappelle le contexte de la pathologie. Les cancers urothéliaux sont le plus fréquent des cancers de la vessie. La moitié des cas est liée au tabagisme. C'est la quatrième tumeur en incidence, septième au rang des décès par cancer tous cancers confondus. C'est une maladie fréquente, grave. Souvent, le stade du cancer urothélial peut être localisé, mais dans un tiers des cas, il est au stade avancé ou métastatique. Dans un tiers des cas, nos patients seront concernés par cette molécule. La survie au stade métastatique, c'est moins de 20 % chez ces patients. Cela reste une maladie grave.

La prise en charge classique, d'après les recommandations de l'ESMO, on commence par une chimiothérapie à base de platine GEMSAR. Ensuite, à la rechute, on propose une immunothérapie. Ensuite, qu'est-ce qu'on fait en troisième ligne ? Ce n'est pas très clair. Il y a des molécules qu'on utilise, mais dont l'efficacité est très décevante (taxane, vinflunine).

J'avais mis quelques schémas, je vais essayer de vous les projeter. C'est surtout ce que je dis qu'il faut suivre, mais cela peut aider. On avait discuté déjà du dossier en accès précoce parce que c'est une molécule innovante, un anticorps médicament conjugué qui reconnaît la nectine 4 qui est sur les cellules tumorales, mais aussi sur les kératinocytes de la peau.

C'était un essai de phase III dont a déjà parlé le chef de projet. Pour le dossier du droit commun, on n'a pas d'éléments nouveaux concernant l'efficacité. Le laboratoire a considéré qu'il y avait une analyse intermédiaire faite le 15 juillet 2020. On avait ces données-là pour l'accès précoce et comme les résultats étaient encourageants et positifs, ils n'ont pas refait d'analyse d'efficacité.

Je vous rappelle l'efficacité, on l'a déjà vu. La médiane de survie globale était de 12 mois dans le groupe PADCEV versus huit mois dans le groupe standard, bras au choix de l'investigateur,

donc un hazard ratio à 0,7 et un risque de décès réduit de 30 %. C'était malgré tout un bénéfice sur la survie globale et c'est pour cela que le dossier était passé en accès précoce. Le taux de survie globale sous PADCEV est de 50 % à 12 mois, alors qu'il est de 40 % avec le bras chimiothérapie. Des résultats en survie globale qui sont présents.

Il y avait des critères secondaires :

- La survie sans progression. Il y avait moins de différences en survie sans progression, mais la différence sur la survie globale nous avait encouragés à donner l'accès précoce la dernière fois.
- Le taux de réponse objective sous PADCEV était de 40 % versus 17 dans le bras standard. Malgré tout, une durée de réponse qui n'était pas différente dans les deux groupes, mais la survie globale était favorable.

On en avait déjà parlé. Il n'y a pas d'éléments nouveaux, c'est surtout cela qu'il faut comprendre.

Par contre, concernant la tolérance, il y a quelques éléments nouveaux. Comme on a un peu plus de recul, ils ont apporté de nouvelles données de tolérance. J'ai surtout encadré celles qui étaient importantes, même si Bernard les a déjà repris. Les événements indésirables ayant entraîné une interruption du traitement, c'était dans 60 % des cas sous PADCEV versus le traitement standard. Malgré tout, on a arrêté le traitement plus fréquemment sous PADCEV.

Les événements indésirables les plus fréquents, plus de 10 % des cas dans les deux bras. Ce qui est important, ce sont :

- Les éruptions cutanées dans 17 à 20 % des cas, alors que ce n'était quasiment pas présent sous chimiothérapie.
- Un petit signal sur les transaminases qui s'élèvent malgré tout, mais il n'y a pas vraiment de retentissement derrière.
- Une hyperglycémie dans 10 % des cas, qui n'était pas retrouvée dans le bras standard.

Les événements indésirables de grade ≥ 3 , la peau, la cornée, il y a eu quelques cas de kératites. L'hyperglycémique est encore apportée ici.

C'est surtout la tolérance. Malgré tout, il y a une vigilance cutanée dont nous avons déjà parlé. Si vous vous souvenez, j'avais fait un point sur les différents cas. Il y a six cas en Europe qui ont parfois mené au décès. J'avais regardé les cas et en effet, on s'était rendu compte que l'atteinte cutanée qui pouvait être sévère et qui nécessitait des soins intensifs survenait toujours dans le premier mois à J18. Le premier patient, c'est à J18 qu'il a fait sa toxicité, le deuxième patient à J20, J3, J25. On s'était dit qu'il y avait même eu quatre décès en France. Cela nous avait inquiétés. Pour répondre à cela, le laboratoire a demandé que le patient ait une carte patient. Il y a aussi eu une adaptation de doses en fonction de la toxicité. On peut baisser la dose, arrêter la dose, la reprendre. La vigilance a déjà été signalée, donc ce n'est pas nouveau.

Par contre, on avait eu des questions la dernière fois. Je voulais vous parler de ce que le laboratoire nous a répondu. On s'était demandé sur la nectine 4 au niveau cutané, comme l'a dit Bernard, aucune analyse n'a été menée pour voir la relation avec le niveau d'expression

de la nectine 4 au niveau cutané et la toxicité. Nous aimerions bien avoir un marqueur prédictif de toxicité, mais nous ne l'avons pas aujourd'hui. *A priori*, c'est en cours de projet, mais c'est sûr que cela nous intéresserait à l'avenir. On en a déjà parlé.

Ensuite, est-ce qu'on ne chercherait pas le niveau de nectine 4 dans la tumeur ? On voudrait la chercher au niveau cutané, mais aussi dans la tumeur pour savoir si cela répond mieux ou pas. Là aussi, le laboratoire n'a pas fait d'analyse de biomarqueurs pour pouvoir prédire la réponse au traitement.

On avait demandé, la dernière fois, si on pouvait avoir les résultats du PU-TRD. On a une réponse du laboratoire. On n'a pas aujourd'hui – il n'y a peut-être pas eu beaucoup d'éléments nouveaux – le PU-TRD. Ils nous ont écrit un mail à la date du 27 septembre : « 274 patients ont été inclus dans l'accès précoce. La synthèse des données du PUT-RD est en cours de finalisation. Cela devrait être disponible d'ici une dizaine de jours. Nous ne sommes malheureusement pas en mesure de donner une date plus précise ». C'est dommage.

Un chef de projet, pour la HAS. - On a reçu le mail hier soir pour information.

M^{me} le Dr BASSE. - C'est ce que tu m'as envoyé hier soir. Je n'ai pas regardé non plus. J'avais préparé mon rapport hier soir, mais avant que tu ne l'envoies, je pense. Juste pour dire qu'il y a cette vigilance cutanée à avoir.

Sur le plan respiratoire, on a eu un signal européen qui dit qu'il pourrait y avoir un risque de pneumopathie interstitielle sous PADCEV. C'est en cours. Il y avait certains cas que j'avais revus. On avait une liste avec 12 cas de pneumopathie. Il y a eu un cas de décès. J'ai essayé de refaire le petit schéma que vous avez fait, mais il ne me semble pas qu'il y ait de lien, parce que les cas des pneumopathies peuvent arriver à tout moment. Il y en a eu un quelques jours après la première injection de PADCEV. L'autre, c'était au bout de cinq mois, voire 15 cycles reçus de PADCEV. Les âges varient de 50 à 70 ans, des hommes, des femmes. Le laboratoire s'est posé la question si cela pouvait être en lien avec une toxicité tardive de l'immunothérapie que les patients ont globalement reçue au préalable. C'était dur de faire la part des choses, mais il y avait un signal de pneumopathie interstitielle sur laquelle il faut rester vigilant. Je pense que c'est important de dire aux patients qu'il y a peut-être d'autres toxicités liées au médicament ou au traitement reçu antérieurement, mais qui se révèle, donc être vigilant là-dessus aussi.

En conclusion, on avait validé l'accès précoce la dernière fois parce qu'on avait estimé qu'il y avait une présomption d'innovation et d'efficacité. Je crois que les données de survie globale montrent que c'est un médicament intéressant dans une maladie grave, fréquente chez les patients qui n'ont pas d'option thérapeutique satisfaisante et un bénéfice en survie globale, en tant que clinicien, qui fait qu'on voudra prescrire cette molécule après échec des deux lignes précédentes.

Le SMR me paraît important à discuter avec vous tous. Le laboratoire demandait une ASMR III. C'est là où je pense qu'il est important de discuter. J'hésitais entre une ASMR III et une ASMR IV parce que c'est cette toxicité cutanée qui a entraîné des décès. Il y a un signal sur les pneumopathies. On ne sait pas encore complètement si c'est lié au médicament ou aux traitements antérieurement reçus, mais il y a quand même eu un décès assez rapide d'un

patient de 72 ans après cinq cycles. Je trouvais cela difficile pour moi de mettre une ASMR III. En relisant bien la doctrine, l'ASMR IV, c'est lorsqu'on a un médicament qui a démontré une efficacité et une tolérance acceptables. C'est à rediscuter. J'ai un peu de mal à mettre une ASMR III.

Concernant l'intérêt de santé publique, c'est un médicament qui se prend trois semaines sur quatre à l'hôpital par perfusion. Il y a des engagements de soins. Il n'y a pas forcément de réduction de passage à l'hôpital avec ce traitement. En plus, avec la toxicité initialement dans le premier mois, potentiellement cutanée, je ne voyais pas l'intérêt de santé publique, mais c'est à rediscuter.

C'est tout pour moi. Je suis ouverte à vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Le chef de projet peut nous dire rapidement ce que disaient les PUT.

Un chef de projet, pour la HAS.- On a une synthèse traduite en français. Je ne veux pas m'avancer, mais en termes de fréquence, par rapport à ce qui a été observé lors de l'accès compassionnel, c'est plutôt rassurant sur l'incidence de ces nouveaux cas, mais il y a encore eu des cas de toxicité cutanée qui sont survenus pendant l'accès précoce. Il y avait 194 patients exposés. Entre le 8 juillet et le 7 septembre, date du PU-TRD, il y a eu quatre cas graves d'effets indésirables, dont deux inattendus sur une hypercalcémie, un cas de pemphigoïde bulleuse, un cas d'éruption maculo-papulaire et trois cas non graves à creuser. Ils disent qu'aucun cas relié d'issue fatale n'a été rapporté sur la période et un décès lié à une aggravation d'insuffisance rénale non liée au PADCEV. Dans le cas du décès, il me semble qu'il y a une survenue de toxicité cutanée. C'est à vérifier dans le rapport.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pourtant, tu notes un décès suite à une aggravation pour insuffisance rénale.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est non relié à PADCEV. Je peux regarder.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si tu peux regarder, je veux bien parce que c'est important pour la discussion puisqu'on va beaucoup discuter des aspects cutanés. Par ailleurs, l'hypercalcémie dont tu parles, est-ce qu'on assure qu'elle est le fait du traitement ou si ce n'était pas une hypercalcémie par néoplasie ou je ne sais quoi qui collerait mieux dans le contexte.

M^{me} le D^r BASSE.- En effet, il y avait un cas d'hypercalcémie, mais comme c'est isolé, ce n'est pas forcément relaté dans les différentes toxicités. Je n'en prendrai pas forcément compte en lien avec le traitement. Ce n'est pas prouvé. Ce n'est pas relaté derrière.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a d'autres raisons dans le contexte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a surtout les cas d'hyperglycémie graves relevés dans l'étude clinique et aussi en vie réelle.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'hyperglycémie, c'est plus en rapport avec la pharmacologie, je suis d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est aussi un point à prendre en compte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pendant que tu cherches, on a plusieurs questions. Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci et merci à nos experts. J'avais une suggestion et un commentaire.

Est-ce que vous pensez au risque de ces toxicités cutanées qui ne sont pas si fréquentes pour un clinicien lambda ? Cela mériterait de mettre une boîte noire, comme pour l'ALLOPURINOL et le DREES. C'est la question.

La suggestion est de se dire que quand on mesure la balance bénéfice-risque, c'est toujours compliqué parce qu'on n'a pas d'éléments intégratifs, statistiques pour pondérer l'un et l'autre. Là, on a la mortalité toute cause qui est le critère intégratif absolu des événements indésirables ou graves d'une part, et de la progression du cancer d'autre part. Sauf biais dans l'estimation que je n'ai pas entendue, il y a un gain sur la survie globale. La toxicité, qu'elle soit pulmonaire ou cutanée, est compensée par une efficacité sur le cancer. C'était mon commentaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci. J'avais deux questions. La première, c'était sur le gain en survie globale qui a été observé. Est-ce que tu as une explication pour ce gain qui est modeste, d'un peu plus de trois mois ? La différence absolue en survie sans progression est plus faible que le gain en survie globale et la durée de réponse est exactement la même que la chimiothérapie. Je me posais la question si cela ne pouvait pas éventuellement être lié au traitement, s'il n'y avait pas une influence des traitements reçus après progression.

La deuxième question, c'est peut-être plus une remarque, c'est la place dans la stratégie avec un traitement qui a un profil de toxicité relativement défavorable. On a beaucoup parlé de la peau, mais il y a aussi deux fois plus de perte d'appétit, plus de fatigue, beaucoup de neuropathies périphériques. Quasiment la moitié des patients ont une neuropathie périphérique, ce qui est plus que dans le groupe chimiothérapie, dont certaines sont motrices. Il y a des diabètes qui apparaissent.

Cela pose la question plus globale d'avoir un gain de vie, mais c'est probablement en mauvaise santé. C'est regrettable que l'analyse de qualité de vie soit exploratoire, mais quand on la regarde, elle se dégrade au cours du traitement. Je trouve que cela pose une question un peu plus générale sur l'utilisation de traitements qui vont augmenter la survie sans progression de 50 jours, mais avec une toxicité et une qualité de vie qui ont l'air d'être nettement dégradées par rapport à des soins plus orientés vers le confort de fin de vie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avant la réponse, je rappelle que c'est chez des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sel de platine et un inhibiteur du récepteur mort programmé. On est à la ligne suivante.

M^{me} le D^r BASSE.- On est en effet en troisième ligne. C'est là où veut se positionner le laboratoire.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il y a beaucoup d'effets indésirables. Il y a une différence très nette avec le bras contrôle.

M^{me} le D^r BASSE.- Dans ce dossier, il y a des effets indésirables nouveaux, la cutanée, l'hyperglycémie et le diabète. Il y a un petit signal sur la pneumopathie interstitielle. Les patients viennent trois semaines sur quatre vu que c'est une injection trois semaines sur quatre. Ils ont une visite médicale régulièrement, donc ils peuvent éventuellement être évalués à ce moment-là. Il y a sûrement des soins associés à la prise en charge des symptômes quand on est sous ce traitement qui, pour moi, montre qu'il n'a pas forcément d'intérêt de santé publique parce que cela engage d'autres soins et d'autres partenaires (dermatologues, etc.).

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'avais la même remarque qu'Étienne. Je m'étais étonnée pourquoi le bénéfice en survie était plus grand que le bénéfice en délai de progression. D'habitude, c'est l'inverse. Et surtout, ce qui m'a gêné, c'est l'actualisation des données. Les courbes qui sont encore dans ton rapport, ce sont des données qui datent de juillet 2020. Il me semble qu'on est plus deux ans après, alors qu'il y avait un suivi dont la médiane était de l'ordre de 11 mois. Je me suis demandé pourquoi le laboratoire n'avait pas actualisé ses données. Est-ce que les données ont changé quand on les actualise ? C'est ma question.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a eu une analyse exploratoire à 24 mois parce que post-analyse principale les gens pouvaient switcher de traitement. La gestion du (inaudible son 9, 11'15'09) n'était pas prévue pour cette analyse exploratoire. Le hazard ratio était du même ordre de grandeur. Le hazard ratio n'a pas été présenté dans le projet d'avis qui vous a été soumis compte tenu de la non-gestion du (inaudible son 9, 00'11'41) dans cette analyse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Puisque tu as la parole, tu as retrouvé la donnée sur la mortalité ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant le cas relié au décès, il y avait une toxicité cutanée. C'était la pemphigoïde bulleuse et le décès était relié à une insuffisance rénale aiguë.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas de décès directement en rapport avec les lésions cutanées. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- La pemphigoïde bulleuse, par définition, ce sont des bulles. Si la surface atteinte est extrêmement importante, cela peut entraîner des désordres hydroélectrolytiques importants et faire basculer les gens dans l'insuffisance rénale. Si l'investigateur a estimé que ce n'était pas lié, ce n'est pas lié, mais il faut se méfier. Il y a franchement un lien possible entre le fait qu'il ait fait une réaction bulleuse toxique au produit qui a déclenché une insuffisance rénale ou aggravé une insuffisance rénale préexistante et qui a entraîné le décès. C'est vrai que ce n'est peut-être pas directement lié, mais on peut se poser des questions sur le lien entre le décès et la toxicité du produit sur ce cas-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur ce cas, il avait eu des épisodes obstructifs urinaires avant. Il avait reçu du carboplatine. Il avait pas mal d'autres risques de néphrotoxicité ou de

complications rénales. C'est possible.

Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA.- Je voulais poser une question à Bernard et à Clémence. Le mécanisme de ce médicament, c'est un anticorps dirigé contre nectine 4. C'est une protéine d'adhésion, c'est donc localisé au niveau des cellules urothéliales. Cela perturbe les microtubules. Cela semble être également au niveau de la peau. Est-ce que ce n'est pas ubiquitaire, en particulier au niveau de l'épithélium respiratoire ? On a probablement un mécanisme qui est peut-être privilégié au niveau de la cible du cancer, mais qui touche l'ensemble des épithéliums. On ne peut pas craindre qu'il n'y ait pas, au fur et à mesure, un certain nombre d'autres complications du fait de ce mécanisme particulier.

M. le P^r GUILLOT.- Je vais dans ton sens, Jean-Christophe. Je pense que la nectine 4, c'est une protéine d'adhésion de l'épithélium. Je n'ai pas une compétence spécialement sur la nectine 4, mais on peut penser que c'est présent dans tous les épithéliums et que la toxicité est liée à cela.

Ce qui est un peu surprenant, j'avais trouvé dans l'étude pivot ils ont regardé s'il y avait un lien entre l'expression de la nectine 4 sur les cellules tumorales et l'efficacité du produit et ils n'ont pas trouvé de corrélation. Je pense qu'on cible une protéine sinon ubiquitaire, mais au moins pluri-répondue dans les épithéliums. Comme c'est la cible de l'anticorps monoclonal qui vient délivrer son produit toxique, le produit toxique va agir aussi bien sur l'épithélium tumoral cible qui nous intéresse que sur les épithéliums malheureusement non-cibles. C'est mon interprétation. Je vais tout à fait dans ton sens. Je ne sais pas ce qu'en pense Clémence.

M^{me} le D^r BASSE.- On ne sait pas si les patients qui vont faire une toxicité cutanée sont les mêmes qui vont faire une toxicité pulmonaire parce qu'ils ont, de façon ubiquitaire, plus de nectine 4 dans leur organisme. Je ne sais pas quel est notre pouvoir et jusqu'où on peut aller. Est-ce que cela se dépiste ? Est-ce que cela se prévient ? C'est sûr que cette toxicité pulmonaire qui apparaît peut nous faire penser que c'est un mécanisme physiopathologique similaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec le raisonnement, mais il faut peut-être confronter l'atteinte épithéliale des autres atteintes épithéliales potentielle avec la survie du patient.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais quelques questions et une remarque.

La première est pour Bernard. Qu'est-ce qu'on va dire aux patients pour prévenir au mieux la survenue du Lyell ou du Stevens Johnson ? Est-ce qu'avoir une petite plaque rouge, cela suffit pour arrêter ? C'est la première question.

La deuxième question, ce sont peut-être des molécules différentes. Par exemple, dans la Lamotrigine, il y avait des Stevens Johnson, etc., et on prévenait cela par une ascension progressive des doses. Est-ce qu'ici, cela peut être le cas ? Est-ce que la toxicité cutanée peut diminuer, voire disparaître à la baisse des doses ? Est-ce qu'on peut s'autoriser à une

réaugmentation des doses ultérieures ? C'est la deuxième question.

La troisième question, Jean-Christophe l'avait déjà posée sur l'ubiquité possible de cette nectine 4.

La dernière est une remarque. Quand on a un chaland de 300 patients, on ne peut voir que des effets indésirables dans la fréquence est de 10, 15 %. Au fur et à mesure que la patientèle augmente, on voit apparaître d'autres effets indésirables et peut-être avec l'ubiquité de la nectine 4, on va voir apparaître d'autres toxicités sur d'autres sphères. Je suis d'accord avec Clémence. Certes, il y a peut-être un avantage de la survie, mais le prix à payer est lourd.

M. le P^r GUILLOT.- Bonjour Serge. Merci pour tes questions. Je vais être un peu gêné pour y répondre parce que je n'ai pas d'éléments factuels à t'apporter.

Pour ce qui est de la prévention, dans la gestion des risques, il est prévu que chaque patient reçoit une carte patient sur laquelle il est bien précisé qu'en cas d'apparition d'éruptions, il contacte son équipe médicale. C'est quand même la moindre des choses. Il faut contacter l'équipe médicale. Ce que je pousserai, c'est que l'équipe médicale, très vite, mette un dermatologue dans la boucle. C'est typiquement le genre de situation où il faut que les gens qui utilisent ce produit aient, dans leur poche, le numéro de téléphone d'un correspondant dermatologue pour très vite le voir. Encore une fois, un syndrome de Lyell commence par une éruption qui va être morbi-uniforme, tout à fait banale, un rash comme on le voit dans toutes les toxicités cutanées. Ce rash, de mon point de vue, doit être expertisé par un dermatologue parce que la couleur peut évoquer certaines choses. De toutes petites lésions muqueuses peuvent évoquer un risque de gravité. Je pense qu'il y a besoin d'une expertise particulière. Il faut que les patients soient très vigilants sur l'état de leur peau quand ils reçoivent ce produit.

Concernant la modulation de doses, personnellement, je n'ai pas de réponse à ta question qui est extrêmement intéressante. Ce qui est certain, c'est que sur les formes graves, de mon point de vue, l'arrêt est absolument impératif. Il n'est pas question simplement de diminuer la dose. Il faut absolument arrêter. Je pense que c'est assez osé de reprendre le médicament à une dose plus faible lorsque le grade est passé en grade 1 ou en grade zéro. C'est d'une toxicité tellement sévère que la prise de risque me paraît disproportionnée.

Voilà comment je peux répondre. Je fais une réponse un peu hésitante parce que je n'ai pas de vérité sur le sujet.

Par rapport à la Lamotrigine, c'est vrai que c'est particulier. Cela mettait un peu à l'abri. Cela diminuait un peu les réactions. Je ne sais pas si c'est très pertinent en cancérologie d'avoir une stratégie d'augmentation posologique, au risque de perdre beaucoup en efficacité et de retarder le moment auquel le produit sera efficace sur le cancer urothélial. Je ne peux pas répondre. Les oncologues ou les urologues ont peut-être plus de précisions là-dessus.

M^{me} le D^r BASSE.- Pour rebondir, on n'est pas là pour évaluer le rapport bénéfice-risque qui a déjà été évalué, le produit a l'AMM. En effet, on peut émettre un point de vigilance sur ces toxicités. On sait que la toxicité de cutanée est grave et arrive dans le premier mois. C'est ce que tu as dit, Bernard, au tout début de la présentation. Tu as commencé par cela, qu'il y ait une bonne communication dermatologue/oncologue, tu l'as redit là. Je ne sais pas si on peut

apporter un point de vigilance là-dessus.

Pour le reste, la toxicité pulmonaire pour laquelle on a un signal, cela débute tout juste. Comme on l'a dit au début, c'était ta proposition, Bernard, on demande à revoir le dossier avec un peu plus de données pour affiner ces toxicités parce qu'on n'était pas préparé. Ils n'ont pas appelé leurs collègues pneumologues ou dermatologues rapidement. Et maintenant qu'on le sait, cela se tasse et cela se gère. Cela peut être la solution.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'il ne faut pas se lancer dans des spéculations sur les doses parce qu'on a zéro donnée là-dessus. Cela pourrait être dangereux.

Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'avais une dernière question pour avoir éventuellement ton avis. Dans l'étude, une grande majorité des patients inclus sont des hommes et à peu près 30 % de femmes. C'est très exploratoire, mais dans les analyses de sous-groupes de l'efficacité, le hazard ratio dans le sous-groupe des femmes est plutôt en faveur de la chimiothérapie. Il a l'air d'avoir une nette différence d'efficacité. Je voulais savoir si épidémiologiquement, ce n'était pas les mêmes cancers ou s'il y avait des différences qui auraient pu éventuellement expliquer que ce n'était pas juste lié au hasard, ce qu'on observait.

M^{me} le D^r BASSE.- Je ne sais pas, mais ce qui est sûr, c'est que dans beaucoup de domaines de l'oncologie aujourd'hui solides, on se pose la question de l'atteinte et de la réponse au traitement homme versus femme. C'est une grande question. Je ne sais pas pour cette molécule exploratoire. La question, c'est : Est-ce que les hommes réagissent pareil que les femmes ? Est-ce qu'on a les mêmes cancers ? Est-ce qu'on a des cancers plus agressifs ? Est-ce qu'ils répondent mieux au traitement ou pas ? C'est une vraie question, dans les années à venir, qu'on va voir se développer dans les différentes localisations.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est juste un commentaire d'ordre éthique en cancérologie sous forme d'une fausse question. Est-ce que les patients qui sont en dernière ligne d'une pathologie qui, de toute façon, est totalement incurable, est-ce que c'est vraiment la place des molécules à forte toxicité versus soins palliatifs ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'était ma première question.

M. le P^r COCHAT, Président.- On est d'accord.

M^{me} le D^r BASSE.- Même si cette question éthique existe, avoir le choix de proposer le traitement aux patients reste important. En effet, je pense que c'est à l'oncologue et aux patients, en fonction de son état, de son avancement et de son souhait. Cela peut arriver même à des stades plus précoces, sans être en troisième ligne. On peut parfois essayer de faire des soins de confort exclusifs plus tôt. C'est la discussion patient médecin, c'est important de le rappeler. On n'est pas obligé de traiter les patients au stade avancé si on pense que la qualité de vie peut être altérée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Est-ce que le chef de projet pourrait projeter les courbes de survie à 24 mois, au sens où l'on peut se demander si les risques restent proportionnels et les courbes parallèles, si l'on ne peut pas calculer un nombre de patients à traiter pour éviter un décès. Cela ferait probablement dix, ce qui est en thérapeutique, ce n'est pas mal. On traite dix patients, on évite un décès. Est-ce qu'on ne décale pas le décès de quelques mois ? Autrement dit, le bénéfice de l'effet thérapeutique serait beaucoup moindre pour l'évaluation du médicament.

Dans l'attente, il y a un papier dans le BMJ sur les tests d'interaction entre les sexes publiés en 2015, qui montrent qu'habituellement, les différences que l'on observe sont créées au hasard. Il n'y a jamais d'hypothèse émise sur la différence d'effets, dans quel sens est-ce que c'est l'homme ou la femme qui va répondre. Ce sont toujours des variables qui sont incluses, donc on ne sait jamais quoi en faire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le nombre de patients chute à la vitesse grand V.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les deux groupes.

M. le P^r LEGA.- Je ne sais pas ce que vous en pensez. On est là pour en discuter, mais on a l'impression que le bénéfice se maintient. Ce n'est pas du tout comme on peut le voir dans le pancréas.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Si c'était proportionnel, les courbes ne doivent pas s'écarter. Elles ne s'écartent pas. Je ne suis pas sûr que ce soit proportionnel.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On dit que le bénéfice est lié au fait qu'il y a des patients qui progressent au tout début sous chimiothérapie parce qu'après la durée de réponse, les patients qui ont répondu, qu'ils soient traités par chimiothérapie ou par sel de platine, ils ont une durée de réponse qui est exactement la même. Les courbes de durée de réponse sont vraiment l'une sur l'autre. La différence a l'air d'être liée au fait qu'il y a une réponse initiale meilleure avec le produit. Je serais oncologue, je me dirais qu'il faudrait peut-être faire une sorte de mise en réponse avec le produit et ensuite poursuivre avec autre chose. Cela explique peut-être le fait que les courbes restent très parallèles après le début.

M. le P^r LEGA.- Il y aurait des patients non-répondeurs, non-bénéficiaires, possiblement. Ce n'est pas eux que de le dire.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour commenter sur l'information patient, je suis totalement d'accord avec ce que tu dis, Clémence. Néanmoins, la littérature montre que les patients sont mal informés.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est sûr. On l'avait déjà discuté ici, si vous vous souvenez, au moment de l'accès précoce sur les mêmes éléments.

Je propose que l'on passe au vote. Merci à toi, Bernard, et bonne journée.

Il n'y a pas de contribution, c'est dommage.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous en avez eu une pour l'accès précoce.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Qui était favorable ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pas vraiment. Il n'y avait pas beaucoup de recueils de patients. Il y en a un qui se plaignait justement de l'événement indésirable cutané.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le bureau partait plutôt sur un important et une AMRS IV, mais la discussion peut modifier cette appréciation. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 21 voix défavorables pour l'ISP.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le chef de projet voulait intervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce qu'on demande une réévaluation tous les deux ans ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On en parlait justement avec Sophie en aparté.

Stéphanie, je t'ai coupé. Tu peux redonner le résultat.

M^{me} LUZIO.-

- Absence d'ISP : 21 voix pour et 1 abstention.
- SMR : 14 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR important et 3 abstentions.
- ASMR, 15 voix : 2 voix pour une ASMR V, 2 voix pour une ASMR III et 3 abstentions.

M^{me} KELLEY.- On propose que ce soit une ASMR dans la strate.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} KELLEY.- Pour la question de la réévaluation, on a donné l'accès précoce pour six mois, donc vous le reverrez à la fin de l'année.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le renouvellement de l'accès précoce est en cours d'instruction.

M^{me} KELLEY.- Au niveau de la réévaluation, est-ce que cela vous va si on dit qu'on revoit le droit commun d'ici deux ans ?

M. le P^r COCHAT, Président.- En sachant qu'on aura les résultats de l'accès précoce en fin d'année. C'est un peu embêtant, je trouve, parce que cela dépend des résultats de l'accès précoce. Imaginons qu'on ait une alerte importante au bout des six mois de l'accès précoce, on sera peut-être demandeur d'une révision plus tôt pour le droit commun.

M^{me} KELLEY.- On pourra le réévaluer à tout moment. On pourra s'autosaisir.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'accord. Dans ce cas-là, on met deux ans.

M^{me} KELLEY.- C'est sûr qu'on le reverra en décembre dans le cadre de l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, on aura au moins l'accès précoce. Comme il y a pas mal de patients inclus, on aura des données. Et comme dit Sophie, on peut s'autosaisir.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je posais la question à la DGOS. Ils le retirent de la liste en sus du coup ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il n'est pas inscrit en sus actuellement. Il est en accès précoce. Si cet avis est confirmé ou sans changement en audition, le laboratoire pourra éventuellement déposer une demande d'inscription sur la liste en sus. A priori, au regard des critères tels qu'ils sont présentés aujourd'hui, le produit ne sera pas éligible. S'il n'y a pas d'éligibilité, il y a la publication de l'agrément collectivités qui met fin à l'accès précoce. Il n'y aura donc peut-être pas besoin de réévaluation. C'est sans présager d'une éventuelle audition.

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