



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 novembre 2022

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 — Renouvellement

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous poursuivons avec le dossier PADCEV.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce post-AMM des spécialités PADCEV, enfortumab vedotin à 20 milligrammes et 30 milligrammes en poudre pour solution à diluer pour perfusion.

PADCEV a obtenu son AMM centralisée le 13 avril 2022 en monothérapie pour le traitement des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti-PD-1 et/ou un anti-PD-L1.

Pour rappel, le Collège de la HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce le 16 juin 2022 pour une durée de six mois. Le laboratoire a également déposé une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Lors de l'examen de la commission, la CT a conclu à un SMR modéré dans l'indication de l'AMM et à une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire revendique un maintien des conclusions portant sur la précédente autorisation d'accès précoce post-AMM avec une validité de l'ensemble des critères.

Pour rappel, le dossier repose sur une étude de phase 3 randomisée en ouvert comparative versus les taxanes et la vinflunine chez les patients atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité par une chimiothérapie à base de sels de platine ou ayant connu une progression de la maladie ou en rechute pendant ou après un traitement inhibiteur de PD-1 ou PD-L1.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression. On observait un gain absolu de 3,91 mois en faveur du groupe PADCEV. Parmi les critères de jugement secondaires figurait la survie sans progression, dont on observait un gain absolu de 1,84 mois en faveur du groupe PADCEV.

La qualité de vie pour cette étude était exploratoire. Le profil de tolérance était marqué par un surcroît de toxicité des événements indésirables de grade 3, à 72,6 % versus 67,4 % dans le groupe chimiothérapie, avec notamment la survenue de toxicités cutanées, d'hyperglycémies et de neuropathies périphériques sensorielles.

Dans le cadre de ce renouvellement d'accès précoce post-AMM, nous avons reçu un rapport de synthèse qui couvre la période entre le 8 juillet 2022 et le 7 septembre 2022. Pendant cette période, il y a eu 194 demandes d'accès précoce acceptées, et on estime un nombre de patients exposés au traitement, en regardant le nombre de commandes, entre 164 et 174 patients au total.

En termes de nouvelles données, nous avons eu les caractéristiques des patients de cette période-là, qui sont en majorité des patients de sexe masculin âgés autour de 70 ans, avec un ECOG globalement autour de 1 pour 65 % des patients. La majorité des patients étaient atteints de cancer urothélial au stade métastatique, pour 96,9 %, et le délai médian entre le diagnostic du cancer et la date de demande d'accès précoce était de 17,80 mois. L'intégralité des patients avaient reçu un traitement à base de sels de platine. Dans l'ensemble des patients ayant reçu une immunothérapie, 49 % avaient reçu l'avelumab et 47,4 % avaient reçu le pembrolizumab.

Dans ce rapport de synthèse, nous avons des données de tolérance qui recensaient 4 cas graves comprenant 4 événements indésirables, dont 2 EI inattendus d'hypercalcémie maligne ayant conduit à l'arrêt du traitement, 1 événement indésirable attendu de pemphigoïde bulleuse et 1 événement indésirable attendu d'éruption maculopapulaire ayant entraîné l'arrêt temporaire du traitement.

Un patient est décédé en raison d'une aggravation de la fonction rénale, qui était non reliée au PADCEV selon le médecin traitant. Bien que le patient ait subi une aggravation de la fonction rénale non reliée au traitement, le patient a été sujet à une pemphigoïde bulleuse par PADCEV, qui était en cours de résolution au moment du décès. Pour information, ces données de tolérance issues du rapport de synthèse vous ont déjà été présentées lors du droit commun. Elles étaient un peu plus détaillées puisque ces données étaient issues de données complémentaires sollicitées par l'ANSM et le CRPV.

Les points de discussion sont que les données actualisées de l'étude pivot et les données de tolérance de l'AP2 vous ont déjà été présentées dans le cadre du droit commun PADCEV. Nous recevrons le laboratoire en audition le 7 décembre, donc la semaine prochaine. Les nouvelles données sont les caractéristiques patients. Aujourd'hui, vous devrez voter sur le renouvellement ou non de cet accès précoce post-AMM.

Pierre Cochat, Président.- Si vous vous rappelez, notre crainte était surtout la toxicité cutanée, pour laquelle nous avons beaucoup discuté et nous avons sollicité l'expertise de Bernard Guillot. Nous avons mis un délai de révision au bout de six mois pour cette même raison. Finalement, cela ne s'est pas si mal passé que cela sur le plan cutané. Je ne sais pas si vous avez des questions ou des commentaires.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Je voulais savoir si nous avons un retour des patients pour savoir comment ils vivent avec ce traitement. Y a-t-il eu un questionnaire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Au niveau du PUT-RD ? Il n'y a pas eu de contribution d'association, en tout cas pas pour ce dossier. Dans le cadre de l'AP1, nous avons une contribution et il y a eu quelques plaintes sur la survenue d'événements indésirables, mais dans le cadre de cet AP2 et du PUT-RD, non, ce n'était pas récolté vu que nous étions dans le cadre d'un accès précoce post-AMM. Nous n'avons pas cette finesse de récolte de données.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- C'est dommage.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Pourtant, le ressenti des patients est important.

Pierre Cochat, Président.- Oui, bien sûr. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour bien comprendre, je viens d'entendre que le laboratoire venait en audition dans huit jours. Est-ce que la décision de maintenir notre avis d'accès précoce ou au contraire de le refuser va changer quelque chose ? Pourquoi viennent-ils ? Quelle est la raison de leur venue ?

Pierre Cochat, Président.- C'est le renouvellement de l'accès précoce, parce que nous leur avons donné six mois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, l'audition concerne le droit commun. La CT a donné un SMR modéré et une ASMR de niveau IV.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En d'autres termes, ne faudrait-il pas repousser cette demande de renouvellement d'accès précoce de huit jours pour faire une synthèse avec la demande d'audition du laboratoire ? Ils pourront peut-être nous apporter des données que nous n'avons pas pour juger aujourd'hui. Non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Les données qui vous ont été présentées aujourd'hui sont les données issues du rapport de synthèse, mais pendant le droit commun, en parallèle, nous avons interrogé le CRPV de Poitiers et l'ANSM, et finalement les événements indésirables répertoriés ici vous ont été présentés le jour du droit commun, donc en termes de tolérance il n'y aura pas de nouvelles données. Je ne sais pas si cela répond à cette question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il n'y aura pas de nouvelles données donc cela a un sens de nous prononcer aujourd'hui sur un renouvellement. Est-ce bien cela ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, à mon avis c'est indépendant.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Très bien, merci pour la réponse.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose de voter pour ou contre la poursuite de cet accès précoce. Nous pouvons refaire six mois ou faire douze mois.

Un chef de projet, pour la HAS.- En sachant que nous aurons un rapport du CRPV un peu plus complet sur le suivi des événements indésirables qui est prévu pour mars 2023.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Alors faisons six mois.

Pierre Cochat, Président.- Dans ce cas, c'est peut-être mieux de faire six mois, oui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si nous donnons douze mois, nous pourrions toujours nous autosaisir et le revoir.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais par rapport à eux je trouve que c'est plus correct. Je suis d'avis de faire six mois.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si nous donnons six mois, il faudra qu'ils déposent une demande de renouvellement trois mois avant.

Pierre Cochat, Président.- Oui, donc cela veut dire avant dans trois mois.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une chose, mais le laboratoire a prévu de nous déposer un second rapport de synthèse avec plus de recul dans les prochains jours ou les prochaines semaines, donc nous aurons de la donnée un peu aussi.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais imaginons que ces données soient défavorables. Nous serions embêtés.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Dans ce cas, nous pouvons rappeler l'accès précoce à tout moment.

Pierre Cochat, Président.- Si nous pouvons les rappeler à tout moment, nous pouvons dire douze mois et nous les rappellerons s'il y a un souci. Êtes-vous d'accord là-dessus ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Si nous pouvons les rappeler, c'est bon. Je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien et nous verrons si vous n'y êtes pas favorables.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 14 votants. Il y a 14 voix pour le maintien.