



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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 20 - 30 mg (enfortumab védotine) (CT-19842) Audition Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On va faire rentrer le laboratoire ASTELLAS.

(Elodie Wilmet, Marie-Christine Thomas, Friederike Schlürmann, Vincent Sibaud rejoignent la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs dames d'ASTELLAS. Désolé pour ce petit retard. Nous allons discuter du dossier de PADCEV qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour, mais je te passe la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Pierre. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire ASTELLAS, dans le cadre d'une audition relative à la demande d'inscription des spécialités PADCEV, l'enfortumab vedontine 20 milligrammes et 30 milligrammes en poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers CVS publics dans l'indication suivante en monothérapie pour le traitement des patients 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 PD1.

Pour rappel, la commission a examiné ce dossier le 5 octobre pour une adoption le 19 octobre et elle a octroyé à PADCEV un SMR modéré dans le périmètre de l'AMM et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique. La commission a considéré que PADCEV n'était pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Pour rappel, le SMR modéré prenait en compte la démonstration d'une supériorité versus chimiothérapie, notamment en survie globale, avec cependant un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grade 3 et notamment la survenue de toxicité cutanée, d'hyperglycémie et de neuropathie périphérique sensorielle, et d'écarts rapportés de toxicité cutanée grave, parfois d'issues fatales observées en usage compassionnel.

Pour son audition, le laboratoire souhaite revenir sur le SMR. Je lui laisse à présent la parole.

M^{me} WILMET.- Très bien. Bonjour à tous. Merci de nous recevoir. Pour nous accompagner sur cette audition, nous avons deux experts, Docteur Friederike Schlürmann et Docteur Vincent Sibaud. Côté ASTELLAS, Marie-Catherine Thomas et moi-même, Elodie Wilmet. Si vous le permettez, d'ores et déjà, on va vous présenter les diapositives de présentation et de déclaration des liens d'intérêts. Là, vous voyez celle relative à Docteur Friederike Schlürmann et la suivante, présentation et déclaration des liens d'intérêts relatifs à Docteur Vincent Sibaud.

Comme vient effectivement de l'exposer votre chef de projet PADCEV est indiqué 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, suivi d'un PD-L1 ou PD1.

Effectivement, la commission de la transparence, courant octobre, a attribué un SMR modéré et une ASMR IV versus la stratégie thérapeutique.

ASTELLAS souhaite aujourd'hui, au travers de cette audition, revenir sur la décision de SMR modéré en sollicitant un SMR important avec maintien de l'ASMR IV. Pour ce faire, nous souhaitons nous appuyer sur les déterminants du SMR, le besoin médical, les alternatives thérapeutiques et le rapport bénéfice-risque.

Je passe la main à Docteur Schlürmann.

M^{me} SCHLURMANN.- Bonjour à tous. Merci de vous donner la parole. Je vais revenir sur le design de l'étude EV-301. C'était l'étude pivotale de phase III à l'international multicentrique, randomisée et en ouvert. Ce sont des patients qui étaient lourdement prétraités, atteints d'un cancer de la vessie métastatique, qui avaient progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ainsi qu'une immunothérapie. Ils étaient randomisés dans le bras soit l'enfortumab vedontine, soit dans le bras chimiothérapie. C'était le paclitaxel, le docetaxel ou le vinflunine, laissé au choix de l'investigateur. C'est un bras comparateur actif qui était choisi dans cette indication. L'objectif principal de cette étude était la survie globale, et on a les critères secondaires hiérarchisés également sur notre drapeau.

On va revenir sur le critère principal, on revient sur la survie globale. On a tout de même un gain de quatre mois en survie globale chez ces patients qui sont encore une fois lourdement prétraités. La chose qui est importante pour moi, en tant qu'oncologue, c'est tout de même de dire qu'on a plus que doublé le taux de réponse globale qui passe de 17,9 % à 40,6 %, et un taux de contrôle de la maladie dans cette situation, deux lignes ou plus, qui passe également de 53 à 71 %, on gagne 20 % de taux de contrôle, ce qui se traduit en pratique clinique dans une réduction des symptômes liés à cette maladie métastatique.

Les données de la tolérance, ce qui est intéressant à regarder, c'est que les événements indésirables, tous confondus, sont comparables dans le bras enfortumab vedontine versus chimiothérapie, on retrouve les mêmes chiffres.

On trouve également quasiment les mêmes chiffres au niveau des événements indésirables graves. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux possibilités, l'enfortumab vedontine ou la chimiothérapie. Il y a certes plus d'interruptions de traitement, mais au final, il y a autant d'arrêts définitifs du traitement. Les patients ont pu reprendre le traitement par enfortumab vedontine, même s'il y avait un effet indésirable.

Qu'avons-nous comme effet indésirable ? Comme vous l'avez bien dit au début, il y a surtout trois grands effets indésirables qui sortent. Il y a les réactions cutanées sur lesquelles on va revenir plus tard de façon plus détaillée, les hyperglycémies et les neuropathies périphériques. Je ne vais pas revenir sur les hyperglycémies et les neuropathies périphériques en détail, car ce sont des effets indésirables que l'on connaît très bien en tant qu'oncologue médical. On sait aujourd'hui les gérer. Ce n'est rien d'extraordinaire ou de compliqué pour nous.

La chose qui est nouvelle pour nous, ce sont les réactions cutanées de cette molécule qui est une nouvelle carte thérapeutique. On appelle cela les ADC. C'est quelque chose de nouveau, on est en train d'apprendre comment gérer cela.

Je vais passer la main au Docteur Sibaud qui va parler un peu plus en détail de ces toxicités.

M. SIBAUD.- Bonjour à tous. Merci de me laisser la parole. Effectivement, très rapidement, dans les phases de développement ou post-développement, les toxicités d'intérêts spécifiques au niveau dermatologique ont été bien individualisées, avec près d'un patient sur deux présentant une toxicité dermatologique, dont 15 % de grade 3, et surtout quelques formes sévères associées à des défaillances viscérales. Il y a bien évidemment une nécessité à éduquer, rééduquer et accompagner les oncologues dans le suivi de ces patients, notamment pour la détection des signes de gravité potentielle, et la mise en place fructueuse d'une étroite collaboration entre oncologues et dermatologues pour optimiser cette prise en charge, surtout dès les premiers signes de toxicité cutanée.

Concernant les mécanismes physiopathologiques qui peuvent régir cette toxicité dermatologique qui est tout de même relativement spécifique, il s'agit avant tout, à mon avis, d'un effet *on target*. C'est-à-dire que la nectine-4, qui est le principal signe de cet anticorps glycoconjugué, est naturellement exprimée dans la peau, principalement au niveau des kératinocytes ou des annexes comme les glandes sébacées, les glandes eccrines ou les follicules pileux. Tout porte à croire que cette toxicité est avant tout liée à l'inhibition de la nectine-4 dans la peau et libération *in situ* de l'agent cytotoxique. Bien sûr, tout ceci doit être confronté à des données prospectives en cours.

Éduquer les oncologues, cela veut dire quoi ? Cela veut dire d'abord rappeler les fondamentaux, c'est-à-dire quels sont les signes qui, potentiellement, au niveau dermatologique, peuvent évoquer le début d'une toxicité sévère. Ils sont valables globalement, pour n'importe quelle réaction cutanée à un médicament, c'est-à-dire : l'étendue de l'éruption, l'association à des douleurs cutanées, bien sûr, la présence de signes systémiques, principalement la fièvre ou un œdème facial, une atteinte muqueuse qui signent d'emblée la gravité, mais qui finalement est assez rare, voire exceptionnelle avec l'enfortumab. Et son pendant au niveau dermatologique, c'est-à-dire les décollements cutanés ou la présence du signe évocateur de Nikolsky.

J'insiste également un peu sur les critères histopathologiques qui sont parfois un peu négligés en pratique clinique, c'est-à-dire la réalisation en cas de suspicion d'une biopsie cutanée, notamment pour individualiser des nécroses kératinocytes.

Enfin, et de façon beaucoup plus caractéristique avec l'enfortumab qui fait avant tout évoquer un mécanisme toxique plus qu'immuno-allergique dans les réactions que l'on connaît maintenant, c'est cette atteinte souvent prédominante dans les grands plis, c'est-à-dire les plis inguinaux, les plis axillaires, avec une distribution bilatérale et inflammatoire qui évoque avant tout les réactions qu'on voit avec certains agents cytotoxiques de chimiothérapie, c'est-à-dire cette distribution tout à fait caractéristique que vous voyez au niveau de ce schéma.

Dans mon expérience, une atteinte qui débute par ces plis doit être un signe également évocateur d'une toxicité potentiellement sévère et doit bien être connue par les cliniciens.

M^{me} THOMAS.- Merci beaucoup Docteur Sibaud. Bonjour à tous. Aujourd'hui, l'accès au traitement par PADCEV est encadré, et une surveillance étroite des patients a été intégrée.

Vous n'êtes pas sans savoir que 6 cas de toxicité grave, dont 4 d'issue fatale, sont survenus lors de l'accès compassionnel ouvert en juillet 2021. Cela a conduit à la suspension de cet accès par l'ANSM en décembre 2021 et à la mise en place d'enquête par les autorités et par le laboratoire. En avril 2022, l'EMA a octroyé à PADCEV son autorisation de mise sur le marché en réaffirmant son rapport bénéfice-risque positif.

L'EMA a également demandé un encadrement de la molécule, avec l'inspiration d'un kit d'information patient. Ce kit se compose d'une notice et d'une carte patient qui fournissent aux patients l'ensemble des informations de sécurité importantes, et notamment les signes qui doivent l'alerter et le conduire à contacter son médecin. L'ANSM, de son côté, a demandé à ASTELLAS de systématiquement envoyer au prescripteur une lettre d'accompagnement pour souligner l'importance de ce kit d'information patient.

Enfin, l'ANSM, en avril 2022, a demandé une surveillance étroite de la molécule via une enquête nationale de pharmacovigilance. Tous les mois ASTELLAS envoie au CRPV de Poitiers et à l'ANSM, l'ensemble des données de sécurité relatives à la molécule. Vous le savez, en juillet 2022, l'accès précoce de PADCEV a ouvert avec l'ensemble de ces mesures mises en place. Dans le premier rapport, qui portait sur 194 patients enregistrés dans le programme, il y a eu 2 cas graves de toxicité cutanée, mais aucune issue fatale.

Dans le deuxième rapport que vous avez dû recevoir la semaine dernière, ce rapport portait sur 424 patients enregistrés dans l'accès et il n'y avait pas de cas graves cutanés conduisant au décès du patient.

Aujourd'hui, ASTELLAS travaille avec un grand nombre de cliniciens qui accompagnent l'accès au traitement de ces quelques 500 patients, même un peu plus, enregistrés dans l'accès précoce de PADCEV.

Si on regarde maintenant les données au-delà de la France, PADCEV a été commercialisé aux États-Unis en décembre 2019. Aujourd'hui, PADCEV est commercialisé dans douze pays et le PSUR de juin 2022, estime à près de 15 000 le nombre de patients exposés à la molécule, hors essais cliniques. Ce PSUR estime à 1,5 %, les toxicités cutanées graves, à 0,2 % les syndromes de Steven Johnson, et à 0,2 % les nécrolyses épidermiques toxiques. Le PSUR de juin 2022 conclut à l'absence de nouveau signal et au maintien du rapport bénéfice-risque positif de la molécule.

M^{me} SCHLURMANN.- Comme le laboratoire ASTELLAS l'a bien dit, il y a tout de même un grand besoin médical chez ces patients. Actuellement, en France, on a à peu près une centaine de nouveaux patients par mois qui commencent un traitement par enfortumab vedotine. Ces patients ont une survie à cinq ans qui est entre 5 % et 17 %.

La prise en charge aujourd'hui de ces patients repose en première ligne sur une chimiothérapie à base de sels de platine, si les patients sont éligibles. S'il y a une réponse, on fait un entretien par une immunothérapie, c'est l'avelumab. S'il y a une progression, ces patients peuvent bénéficier du pembrolizumab avant deuxième ligne.

On a eu depuis quelques années des progrès notables dans la prise en charge du cancer de la vessie métastatique, mais on n'est pas encore là où on aimerait bien être. Actuellement, l'enfortumab vedontine pourrait se mettre à partir de la deuxième ligne métastatique chez des patients qui sont déjà lourdement prétraités.

Quand on voit les résultats, le pembrolizumab avait montré un bénéfice à 2,9 mois en survie globale. L'enfortumab vedontine montre un bénéfice en survie globale à presque quatre mois. C'est du jamais-vu en oncologie médicale qu'une deuxième ligne après chimio-immuno fait mieux que la deuxième ligne par pembrolizumab elle-même. C'est très rare de voir cela.

Bien sûr, il y a la toxicité, on le sait. En même temps, encore une fois, ce sont des patients lourdement prétraités, sans alternative thérapeutique véritable. Nous avons l'habitude, en tant qu'oncologue médical, de gérer des effets indésirables et nous en discutons ouvertement avec nos patients. Les patients sont très demandeurs d'avoir un traitement même à partir de la deuxième ligne, en troisième ligne du cancer de la vessie métastatique. Ils savent les enjeux, ils connaissent leurs pronostics, on les informe bien des effets indésirables. Honnêtement, je n'ai jamais eu dans ma pratique clinique un patient qui ne voulait pas avoir une nouvelle ligne de traitement, qui ne voulait pas avoir accès à l'innovation thérapeutique.

Pour nous, c'est un besoin médical plus qu'important. On a vraiment besoin d'avoir l'enfortumab vedontine pour ces patients, avec encore une fois actuellement une centaine de nouveaux patients par mois. Cela démontre vraiment qu'on en a besoin, et on est apte à gérer les effets indésirables. On a commencé à travailler là-dessus. On travaille tous les jours là-dessus. On est bien encadré et formé. Il y a un besoin médical réel et important chez ces patients.

M^{me} WILMET. - En conclusion, compte tenu de l'ensemble de ces éléments, du mauvais pronostic des cancers urothéliaux localement avancés aux métastatiques, du besoin médical important que nous venons à nouveau d'entendre en raison de l'absence d'alternatives thérapeutiques efficaces sur la survie globale à ce stade de la maladie, du rapport bénéfice-risque positif, avec un gain de survie globale de près de quatre mois, et ce malgré la survenue d'événements indésirables pouvant être sévères, mais considérés comme gérable, notre demande, c'est un service médical rendu important. Puisque, comme vous le savez un service médical rendu modéré ne permet pas l'inscription sur la liste en sus. Le SMR important permet un accès équitable et pérenne dans l'ensemble du territoire, c'est-à-dire pas seulement les centres experts, mais également tous les centres périphériques.

Notre demande se base sur deux éléments clés : le besoin médical très important et croissant comme évoqué par Madame Schlürmann, mais également l'engagement d'ASTELLAS pour les patients au travers d'une surveillance étroite des patients, un encadrement du traitement via un kit d'information patient en collaboration avec les autorités compétentes, un suivi mensuel

de ces patients via le CRPV, enfin un accompagnement des professionnels de santé par l'ensemble des équipes ASTELLAS. Merci de nous avoir écoutés.

M. COCHAT, Président.- Parfaitement *on time*, merci. Juste un petit commentaire sur ce que vous venez de dire. On comprend bien le problème de la liste en sus, mais ce ne sont pas directement les prérogatives de la CT. On ne peut pas adapter nos évaluations sur l'accès ou non à la liste en sus. C'est une autre problématique. Pour autant, vous avez raison, et on est de votre avis, mais ce n'est pas dans nos prérogatives.

On a des questions de Serge Kouzan d'abord.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. Je voudrais demander à l'industrie, quand vous parliez du dernier PSUR, vous avez parlé du pourcentage d'évènements indésirables de grade 3 et 4, par contre, il n'y avait pas le chiffre de décès. J'aimerais avoir le chiffre des décès.

M^{me} SCHLURMANN.- Le nombre de décès ne figure pas dans ce PSUR. Nous pouvons vous fournir la donnée, mais il faut pour cela recevoir une demande officielle, et c'est la pharmacovigilance globale d'ASTELLAS qui fournit cette donnée. Mais effectivement, le PSUR de juin ne fournit pas cette donnée. On ajuste les Stevens Johnson, les nécrolyses et les toxicités cutanées graves.

M. KOUZAN, membre de la CT.- C'est dommage parce que c'est un élément majeur dans l'appréciation du bénéfice risque. D'autre part, quand vous avez montré la diapositive sur laquelle il y a 6 décès d'un côté en France sur une période de six mois, et 0 décès sur une période de deux mois, le recul est insuffisant pour savoir si la minimisation des risques a atténué le risque.

M^{me} SCHLURMANN.- C'est 4 décès sur 6 cas de toxicité grave, effectivement lors de l'accès compassionnel et 0 lors de l'accès précoce. On ne dispose que de ces données. Mais encore une fois, on peut faire la demande à la pharmacovigilance globale d'ASTELLAS qui vous fournira la donnée.

M. COCHAT, Président.- Clémence Basse.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Bonjour. Merci pour votre présentation. Pourrait-on envisager connaître à l'avance quels patients risquent d'avoir une évolution grave cutanée. Même si c'est peu de patients, 14 %, si j'ai bien noté, ont un évènement indésirable cutané de grade 3 ou plus, et certains cas sont fatals. Ce qu'on voudrait savoir, et cela a été recommandé par le dermatologue qui a pris la parole, c'est si on recommande de faire une biopsie, lorsque les lésions cutanées apparaissent pour pouvoir mieux distinguer l'atteinte nécrotique, pourquoi pas ? Mais y aurait-il un lien ? Ne pourrait-on pas envisager un test au préalable qui permettrait vraiment de nous préserver de ce risque qui est certes chez peu de patients, mais qui peut être grave et qui nous inquiète à la commission ?

M. SIBAUD.- Bien évidemment, c'est une excellente question. C'est pour cela qu'il est actuellement mis en place, mais je ne le détaillerai pas, des études prospectives, notamment avec [REDACTED], sur l'évaluation cutanée de ces patients, notamment par biopsie.

Il y a des questions, par exemple, comme le polymorphisme de nectine-4, qui pourrait expliquer que certains patients réagissent de façon exagérée ou non. Parce que ce qu'on voit très bien déjà à ce stade, c'est que la molécule se fixe dans la peau et aussi dans la peau saine. Lorsque vous biopsiez de la peau saine chez les patients exposés à la molécule, vous voyez une fixation, ce qui est normal parce que c'est un effet *on target* sur la nectine-4 qui est exprimée naturellement dans la peau, avec une fonction d'adhésion cutanée.

Globalement, on peut dire que tous les patients exposés à la molécule ont une fixation dans la peau, mais un nombre très limité va faire une toxicité grave. Pourquoi ce nombre limité ? Il y a tout de même dans ces formes graves, toujours, ce qui est publié et vu, une atteinte privilégiée des grands plis qui se rapproche de ce que l'on peut voir avec certains taxanes ou cytarabines, avec un effet d'hyper expression à ce niveau par les glandes sébacées, mais très probablement aussi par d'autres mécanismes, comme je l'ai déjà cité, un polymorphisme du récepteur nectine-4, par exemple. Mais ceci est en cours effectivement.

M. COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour et merci. Je voulais vous demander si, les données que l'on a notamment de survie globale, qui montrent un bénéfice du bras traité, ont été tracées tout de même, avec un suivi médian de 11,4 mois, c'étaient les données qui étaient disponibles en date du 15 juillet 2020. On est tout de même là, le 7 décembre 2022. C'est assez habituel de présenter des données actualisées quand il s'agit de données censurées, surtout pour cette pathologie qui est très grave. Puisque l'on voit que l'estimation de la survie à deux ans sur ces données était de l'ordre de 20%, mais il y a de nombreuses censures antérieures. Je voulais savoir si on pouvait disposer des données actualisées de ces données de survie, s'il vous plaît ?

M^{me} SCHLURMANN.- Les données à 24 mois ont été présentées, et elles ont été versées au dossier, à la note d'intérêt thérapeutique. Elle confirmait ce bénéfice de quatre mois et ce bénéfice de l'ordre de 30% en survie globale.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci. J'avais juste une petite question pour Monsieur Sibaud, parce que vous avez beaucoup développé la prévention et l'éducation des oncologues, comme vous l'avez dit. Mais on est d'accord que la prise en charge dermatologique est inexistante et que ce qui est proposé n'est pas efficace quand le processus a démarré ?

M. SIBAUD.- Je ne dirais pas que « quand le processus a démarré », je dirais quand le processus est avancé. C'est l'importance de bien individualiser les signes précurseurs, ce d'autant qu'il y a un critère temps qui est très important. C'est que la très grande majorité de ces accidents graves surviennent le premier mois, ce qui doit inciter à une surveillance rapprochée sur les premières expositions, les premiers cycles. À ma connaissance, il n'y a pas de cas graves décrits à distance, tout ceci corrélé à la survie des patients, bien sûr. Mais globalement, la surveillance a pour but de détecter précocement une éventuelle toxicité et les signes associés à une éventuelle toxicité grave et avec un focus très net sur le premier mois.

M. COCHAT, Président.- J'entends bien, mais justement, c'est bien cela. Si vous avez un patient qui, dans les zones que vous nous avez montrées, développe des signes débutants, vous avez des thérapeutiques dermatologiques qui permettent d'enrayer le système ?

M. SIBAUD.- Sur les formes débutantes, je ne vous ai pas montré de photo clinique, mais j'ai certains de mes patients. Oui, bien sûr. Vous savez, en dermatologie, on n'est pas très ingénieux. Cela tourne souvent autour des dermocorticoïdes ou des corticoïdes, mais pour moi, c'est une indication claire de recommandations à l'oncologue d'arrêter le traitement.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

J'ai une question pour le laboratoire, cette fois-ci, j'ai bien compris que dans les deux patients qui ont développé des toxicités cutanées, il y en a un qui est décédé d'insuffisance rénale, mais qui avait aussi un pemphigoïde bulleux. Peut-on extrapoler, vu la sévérité de ce pemphigoïde et savoir s'il n'était pas mort de son insuffisance rénale aurait-il pu mourir de son pemphigoïde ?

M^{me} WILMET.- Non, c'est difficile d'aller plus loin que ce que vous venez de dire auparavant. C'est-à-dire que le patient est décédé d'insuffisance rénale qui s'est aggravée, et qu'effectivement il avait présenté auparavant ce pemphigoïde. Après, c'est un cas qui est toujours en cours d'analyse, mais je ne peux pas vous en dire plus.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Même la mort d'insuffisance rénale, c'est surprenant aussi. On a tout de même des moyens de suppléance.

M^{me} WILMET.- Ce qu'on sait, c'est que ce sont des patients de l'accès compassionnel, des patients qui étaient en impasse thérapeutique qui avaient été lourdement prétraitées. C'est tout ce qu'on sait sur ce patient, et qui avaient forcément des facteurs confondants.

M^{me} SCHLURMANN.- Je me permets de rebondir là-dessus. Ce sont des patients, encore une fois lourdement pré-traités, qui ont souvent une insuffisance rénale déjà liée à leur pathologie, parce que c'est le système urinaire qui est touché par la maladie avec une cystectomie, avec parfois une néphrectomie. Ils ont souvent une fonction rénale déjà abaissée, qui est en plus abaissée souvent par l'utilisation de la cisplatine en première ligne. Ces patients sont très dénutris, souvent déshydratés et ils partent déjà avec un handicap au niveau de leur fonction rénale. C'est une grande problématique que l'on a chez ces patients avec cette pathologie.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori pas. On vous remercie beaucoup et on vous souhaite une bonne journée. Au revoir.

(Elodie Wilmet, Marie-Christine Thomas, Friederike Schlürmann, Vincent Sibaud quittent la séance)

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT.- On avait déjà eu un débat sur ce sujet. Je repose la question à nos collègues oncologues : quel est l'usage quand on a une toxicité connue, mais un bénéfice sur la mortalité toutes causes, sur les ASMR, sur les derniers dossiers que nous avons vus ?

M. PERON, membre de la CT.- Je vais répondre. Il y a deux situations. Il y a celle où la toxicité est tellement sévère qu'elle grève la survie, c'est-à-dire qu'elle est tellement sévère et chez tellement de personnes que cela grève la survie. On observe inaudible 3.31.59 les courbes de survie. Là, on est habituellement et logiquement embêté pour mettre un SMR important.

Dans une situation comme celle-ci, où la toxicité est présente et une préoccupation évidente, comme on en a largement discuté maintenant, mais qui ne va pas impacter la distribution des temps de survie des patients, l'usage logique me semble de considérer que le SMR est important.

M. LEGA, membre de la CT.- L'ASMR, l'amélioration du service médical rendu

M. PERON, membre de la CT.- C'est surtout sur le SMR que la question était posée.

Pour l'ASMR, j'aurais moins de facilité à te faire un avis tranché dans le sens où l'ASMR doit, à mon sens, intégrer la notion d'effet relatif par rapport aux standards. C'est plutôt : la toxicité est-elle de nature à perturber la qualité de vie des patients ? Là, comme on n'a pas de démonstration là-dessus, j'ai du mal à me positionner. Mais évidemment que la charge toxique globale des traitements doit impacter l'ASMR, je pense, oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous rappelle que la commission avait attribué une ASMR de niveau IV et le laboratoire ne souhaite pas revenir sur cette ASMR, mais plutôt sur le SMR modéré.

M. COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'ai été tout de même interpellée sur la quantité d'effets, puisqu'en définitive, certes, il y a un bénéfice, mais ils meurent tous. Le traitement ne les guérit pas du tout. Ma question, c'est dans quel état ils sont ? Avons-nous des informations sur leur qualité de vie ? On dit qu'on risque de leur faire apparaître des toxicités cutanées, mais indépendamment de cela, même sans toxicité, comme ils ont tous rechuté également, je me demandais, quelle est la valeur ajoutée de ce traitement pour leur qualité de vie ? Avons-nous des informations là-dessus ?

M. PERON, membre de la CT.- C'est presque, Clémence, si tu pouvais peut-être donner ton point de vue, mais là, cela va au-delà de l'évaluation de ce médicament. C'est l'évaluation des traitements en général de la cancérologie métastatique, où avec quelques petites exceptions qui sont notamment les immunothérapies ou quelques thérapies cellulaires, en règle générale, avec toutes les thérapies ciblées ou les chimiothérapies toxiques, nous observons ce genre de choses. C'est-à-dire qu'on observe une amélioration de la survie en termes de temps, mais 0 % de guérison. J'ai envie de dire que c'est presque le schéma habituel, ou le plus fréquent, des nouvelles drogues en cancérologie métastatique.

Ce qu'on sait quand cela a été étudié, c'est que le fait d'éviter la progression, de contrôler la maladie améliore la qualité de vie des patients pendant la période de contrôle de la maladie. Quand je dis on le sait, là, je parle en cancérologie métastatique en général. Ce n'est pas spécifiquement sur le dossier.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'a étonnée, et d'ailleurs, ce n'est pas un hasard, c'est que dans leur présentation orale, ils nous donnent des HR, mais à aucun moment ils ne mettent de courbe de survie.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Il y a 50 jours de différences de SSP, c'est cela le problème.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Un essai en ouvert.

M. LENGLINE, Vice-Président.- La charge toxique du médicament est tout de même un peu plus importante que d'habitude. Notamment ce qui impacte pas mal la qualité de vie, je pense, c'est aussi à la neuropathie. Parce que des anticorps conjugués avec de la MMAF, on en a déjà vu pas mal pour l'atuzumab ou intuximab, tout ça, c'est la même toxine et cela donne tout de même des neuropathies qui impactent, qui ne sont pas si simples à gérer pour les malades, pour les médecins peut-être. C'est à mettre en perspective avec une différence de SSP qui est tout de même assez faible. Il y a 50 jours de différence de SSP entre les deux groupes. C'est vraiment la façon dont on a de voir le bénéfice-risque pour des patients qui, en effet, sont tout de même dans des situations quasiment de fin de vie.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Je ne sais pas si je peux prendre la parole.

M. PERON, membre de la CT.- Juste un commentaire rapide sur le fait que le comparateur, pour rappel, ce n'est pas rien. Les soins de supports exclusifs, on fait attention de maximiser la qualité de vie des patients. L'alternative dont on discute, c'est la chimiothérapie. Très honnêtement, dans mon expérience, la qualité de vie des patients sous chimiothérapie est moins bonne que la qualité de vie des gens sous enfortumab, à l'exception évidemment de ceux qui font des réactions graves cutanées.

J'ai du mal à accepter l'idée qu'on affirme que le traitement par PADCEV est associé à une plus grande charge toxique en termes de qualité de vie que la chimiothérapie cytotoxique.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas dit cela.

M. PERON, membre de la CT.- Non, mais c'était un peu ce qui était suggéré.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est la question que je posais, c'était plus une question ouverte.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Non, je demandais dans quelle mesure, ce n'était pas du palliatif puisqu'en définitive on les...

M. PERON, membre de la CT.- C'est du palliatif.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- En cancérologie, cela me fait penser à ces cancers urothéliaux avancés ou métastatiques. Ils ont un taux de survie de moins de 20 % à cinq ans. C'est pareil que le cancer du poumon métastatique, on est dans la même situation. Eux, ils ont déjà eu une ligne ou deux en urothéliale, donc ce sont des cancers graves. Ils savent qu'ils ne vont pas survivre, que leur durée de vie est limitée, et avoir un bénéfice de quatre mois de survie

globale pour un oncologue, pour moi, oui, c'est une molécule intéressante. C'est comme cela qu'on avance dans toutes les maladies gravissimes.

Le cancer du poumon à petites cellules, il y a plus trois mois de survie, et on a validé la chimio-immunothérapie parce qu'avec l'immunothérapie, dans le cancer à petites cellules, qui est l'un des cancers les plus mauvais pronostics, on se dit au stade métastatique, plus trois mois de survie globale, ils savent qu'ils vont mourir de toute façon, c'est accepté et cela a été valorisé.

Pour moi, les données de survie globale sont importantes à prendre en compte. Il y a tout de même plus quatre mois de survie globale, c'est important. La toxicité, tu as raison, Étienne, cela donne des neuropathies, mais le bras comparateur, ce sont les taxanes et les gens ont déjà eu du cisplatine avant. La toxicité, il y en aura aussi sous chimiothérapie. En effet, en oncologie, la toxicité neuropathique, on la connaît, on la gère, ce n'est jamais agréable pour les patients, mais heureusement, on a des médicaments pour l'atténuer. C'est vrai.

Je trouve que le médecin qui a présenté a raison, c'est cette toxicité cutanée qui nous effraie un peu parce qu'elle est nouvelle. Il faut la prendre en charge tout de suite. Il faut arrêter le traitement très précocement pour juste quelques attentes des essais. J'imagine que les médecins n'avaient peut-être pas cette prise en charge au moment du traitement.

Ce que je trouve rassurant, c'est que depuis le mois de mai juin, c'est vrai, nous n'avons pas assez de recul et c'est un point important, on peut en discuter, il y a eu deux cas graves, mais pas fatals. Il n'y a pas eu de nouveaux morts depuis ce moment-là. J'aurais bien voulu un test pour pouvoir éliminer les patients qui ne doivent pas du tout bénéficier du PADCEV, mais malgré tout, sur leurs données mondiales, cela reste un minimum de patients.

On a une molécule qui est efficace, plus quatre mois de survie globale. Il y a une toxicité cutanée dont on n'a pas l'habitude, donc il faut faire attention, et on espère que les mesures mises en place vont suffire, avec des toxicités, l'hyperglycémie qu'on sait gérer, en effet.

Quand j'entends le discours aujourd'hui, je me dis : l'ASMR IV, oui, cela fait mieux que le taxane, que ça ligne qu'on donne d'habitude, donc cela me paraît normal de donner une ASMR. Pour le SMR, cela ne me dérangerait pas de mettre de l'important parce que ces patients, de toute façon, ont une survie globale qui est très limitée. Ce médicament apporte donc une plus-value.

Je ne sais pas si c'est une proposition à vous faire. Faut-il se dire : d'accord SMR important parce que tout de même, il y a une belle démonstration, mais attention à la toxicité cutanée, même s'ils essayent de nous rassurer avec les fiches, les kits et le fait qu'ils encadrent les oncologues et qu'ils font un partenariat dermato-oncologues. Ils cherchent par ailleurs une manière de mieux définir les patients à risque, c'est très bien. On espère qu'on trouvera quelque chose avec le travail en cours.

Mais ne faut-il pas se dire on réévalue le dossier dans huit mois, et il nous donne des données, cette fois. On voudrait avoir les données de décès globaux, les données de surtoxicité cutanée. Finalement, maintenant que les médecins oncologues sont au courant et prévenus, cela se

passé-t-il mieux ou pas ? C'est cela en fait, j'aimerais plus de recul avec une molécule qui est intéressante.

M. COCHAT, Président.- Je reste un peu sur la question que j'ai posée. C'est-à-dire que quand le processus dermatologique a démarré, c'est tout de même ce que j'avais compris de l'expertise précédente, il ne s'arrête pas. C'est logique, dans toutes ces histoires, c'est comme ça. La petite corticothérapie locale dont il nous a parlé, OK, je l'entends. C'est probablement ce qui est fait. Maintenant, a-t-on une démonstration d'efficacité de cette prise en charge dermatologique ? On ne l'a pas. Pour moi, le risque dermatologique est peu modifié par l'intervention que l'on a eue ce matin.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est l'arrêt du médicament, point. C'est l'arrêt du médicament sur des signes. Le fait d'attirer l'attention et l'alerte sur le sujet fait, semble-t-il, que cela a diminué, mais nous n'avons pas suffisamment de recul, le nombre de personnes qui l'ont eu. Le médicament n'a pas été retiré. J'entends bien ce que dit Clémence.

M. COCHAT, Président.- C'est immuno-allergique, c'est présumé.

M. CLANET, Vice-Président.- J'ai entendu que cela pouvait aussi être au toxique.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Toxique, il penche.

M. COCHAT, Président.- Enfin, le mode d'action qu'il nous a donné, je ne sais pas si c'est purement toxique. Julien, tu allais dire quelque chose.

M. PERON, membre de la CT.- Il me semble que le commentaire qui avait été fait dans la présentation initiale, c'était en gros une fois qu'on a un syndrome de Lyell, et que le patient est en réanimation, l'état clinique ne dépend presque plus de ce qui se passe au niveau de la peau. Là, c'est « trop tard » effectivement, et on peut arrêter tant qu'on veut le PADCEV, le mal est fait.

Par contre, c'est sûr que là, dans l'expérience, quand on l'arrête ou on l'interrompt précocement, évidemment, je ne peux pas affirmer que tous les patients à qui on l'interrompt maintenant auraient évolué vers un Lyell, mais quand on l'interrompt, on voit la peau des patients guérir. Ensuite, la question, c'est plutôt le réintroduit-on ou pas ? Il y a un effet d'amélioration cutanée et objectif quand on arrête sur des grades faibles de toxicité cutanée.

M. COCHAT, Président.- D'accord. C'est un point important. C'est l'élément clé de la discussion.

Un chef de projet pour la HAS.- D'ailleurs, le RCP avait été modifié en cours de route, si je puis dire, avec des seuils plus légers sur le fait d'arrêter ou de suspendre le traitement en fonction des premiers signes.

M. COCHAT, Président.- D'accord, dont acte. Si on admet que le bénéfice du traitement reste reconnu et que les effets indésirables cutanés sont mieux gérables par leur détection précoce et par une interruption du traitement, on peut effectivement réévaluer ce SMR. Le bureau n'était pas opposé à un SMR important.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je peux juste demander avant le vote si on avait mis un bornage temporel pour dire qu'on veut le revoir dans un an ou deux ?

Un chef de projet pour la HAS.- On a mis dans les deux ans.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Dans les deux ans, et qu'on voulait être destinataire des rapports analysant les données de pharmacovigilance des spécialités à tout moment.

Un chef de projet pour la HAS.- On aura un premier rapport du CRPV en mars 2023, a priori.

M. COCHAT, Président.- OP. Je vous propose de revoter. Je ne pense pas que l'on revote l'ASMR, vous êtes d'accord ? Ce n'est pas très utile. Je vous propose de revoter que sur le SMR, d'ailleurs, c'était l'objet de l'audition. On ne revote que le SMR qui était un modéré. On peut y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR modéré : 7

SMR important : 13

Abstention : 2

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous êtes 13 voix pour SMR important, 7 voix pour SMR modéré et il y avait 2 abstentions.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

CVS.....3
intuximab.....12

l'atuzumab15

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