



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mars 2023

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. TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg et TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg (giméracil / otéracil monopotassique / tégafor) (CT-20092) NORDIC PHARMA - Examen - Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On devrait avoir le quorum. On peut commencer. On va commencer par TEYSUNO. On n'a pas d'expert là-dessus, pas d'expert externe. Excusez-moi pour les experts internes. Le dossier nous est présenté par notre chef de projet, et on a comme rapporteur Hugues Blondon, Jean-Claude Daubert et Clara Locher.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de TEYSUNO à base de tégafor, giméracil et otéracil, demande d'inscription sur la liste collective à l'hôpital et assurés sociaux en ville.

TEYSUNO est indiqué chez l'adulte en monothérapie, et en association l'oxaliplatine ou l'irinotécan, avec ou sans bevacizumab, pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique chez qui il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire survenue en situation adjuvante ou métastatique. L'AMM a été obtenue en janvier 2022 suite à une procédure centralisée. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, avec un ISCP.

Concernant la stratégie thérapeutique, les fluoropyrimidines constituent le traitement de référence du cancer colorectal métastatique dès la première ligne de traitement et lors des lignes de traitement ultérieures, et en dehors de leur toxicité principalement digestive, deux autres événements indésirables peuvent survenir, notamment le syndrome main-pied, avec une incidence entre 11 à 14 % pour le 5-FU et 6 à 12 % pour la capécitabine et également la cardiotoxicité avec une incidence d'environ 5 %. Lors de la survenue de ces événements indésirables, il peut arriver, notamment pour le syndrome de main-pied, un ajustement de la posologie, voire un arrêt de traitement, et pour la cardiotoxicité également.

En cas de contre-indication aux fluoropyrimidines, 5-FU ou capécitabine, quelles sont les recommandations françaises du TNCD ? Les options de traitement en cas de contre-indication sont le raltitrexed, d'une association ou non à l'oxaliplatine ou l'irinotécan, ou l'oxaliplatine seul ou en association. Il est à noter qu'en France, dans la pratique clinique, l'irinotécan et l'oxaliplatine sont toujours utilisés en association aux fluoropyrimidines.

Pour rappel, lors de sa réévaluation en 2014, la commission de la transparence avait considéré TOMUDEX, le raltitrexed était un traitement de seconde intention en cas d'intolérance ou de contre-indication aux fluoropyrimidines.

Selon les recommandations européennes de l'ESMO, chez les patients présentant une carte de toxicité et/ou un syndrome main-pied lors d'un traitement à base de 5FU ou de

capécitabine, l'association tégafur, giméracil et otéracil, TEYSUNO, peut être utilisée comme alternative.

Concernant les données d'efficacité qui ont été déposées par le laboratoire, elles reposent sur une méta-analyse de non-infériorité, d'études randomisées, en termes d'efficacité, comparant la chimiothérapie à base de TEYSUNO versus la chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine chez 2 117 patients atteints de cancer colorectal métastatique. Sur le critère de jugement principal qui était la survie sans progression, on a observé un HR total égal à 0,95 avec un intervalle de confiance à 99 % entre 0,83 et 1,08.

Concernant les résultats exploratoires, on a des données sur la survie globale avec un HR total égal à 0,93 et des réponses objectives avec un RR total égale à 1,06.

Vis-à-vis des limites principales de cette étude, on peut noter le seuil de non-infériorité qui a été choisi par le laboratoire, égal à 1,25, qui est assez important et qui engendre une perte de chance assez élevée pour les patients. Également la transposabilité des données, en effet, neuf études sur dix ont été menées chez des patients asiatiques. Pour terminer, il n'y a pas eu de comparaison versus TOMUDEX, raltitrexed, qui est un comparateur cliniquement pertinent.

Concernant le profil de tolérance du produit, le laboratoire a soumis une étude de phase III de supériorité en termes de tolérance, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparatif versus capécitabine en première ligne, d'une durée de quatre ans, réalisée chez 161 patients néerlandais atteints de cancer colorectal métastatique. Le critère de jugement principal était l'incidence du syndrome main-pied. On a observé des syndromes main-pied chez 45 % des patients traités par TEYSUNO, et 73 % dans le groupe capécitabine.

Le laboratoire a également fourni trois études rétrospectives non comparatives chez des patients traités par TEYSUNO, à la suite d'une cardiotoxicité ou d'un syndrome main-pied. Sur la cardiotoxicité, il n'y a pas eu, ou peu eu, de récurrence cardiaque sur ces changements de traitement et sur le syndrome main-pied, on a observé une diminution de la gravité ou une disparition de l'effet indésirable.

Concernant les limites de ce profil de tolérance, cette diminution de l'incidence sur le syndrome main-pied dans l'étude SALTO versus capécitabine est contrebalancée par une augmentation d'autres effets indésirables, telle que la diarrhée, le vomissement, l'anorexie, la fatigue, l'hypertension, mais également la protéinurie. Cette étude SALTO est menée en ouvert, versus uniquement la capécitabine, et non le 5-FU qui est connu pour engendrer moins de syndromes main-pied que la capécitabine. Également, l'étude a été menée en première ligne et non pas en deuxième intention, définie par l'AMM par les patients qui ne pouvaient pas continuer le 5-FU.

Concernant les trois études rétrospectives, elles ont un faible niveau de preuve due à leur caractère rétrospectif. Également, il n'y a pas eu de comparaison versus TOMUDEX, qui est un comparateur cliniquement pertinent.

Pour ce dossier, on a sollicité un expert interne, le Docteur Blondon, le Professeur Daubert, et le Docteur Locher, à qui je vais laisser la place.

M. COCHAT, Président.- Merci. Hugues, c'est à toi.

M. BLONDON, membre de la CT.- Beaucoup a été dit déjà, mais je vais vous représenter ce dossier de façon un peu détaillée parce qu'il est à la fois, à mes yeux, complexe et difficile. Je vais être amené à vous reparler un peu de la prise en charge de la chimiothérapie du cancer du côlon, qui repose maintenant, depuis une soixantaine d'années, sur le 5fluoro-uracile, qui est un anti-métabolite analogue de l'uracile, qui agit à la fois par substitution à l'uracile dans l'ADN, et qui s'incorpore à l'ADN à la place de l'uracile, qui entraîne des erreurs de lecture, et également parce que c'est un inhibiteur d'une enzyme clé de la synthèse de l'ADN qui est la thymidilate-synthetase.

Ce 5-FU a un métabolisme qui est assuré par une enzyme qui s'appelle la DPD et qui conduit à la dégradation du principe actif et à la constitution de métabolites auxquels sont attribués un certain nombre d'effets indésirables du médicament, et notamment le syndrome main-pied qui a un acrosyndrome qui peut être très gênant avec cette drogue, mais également probablement une toxicité cardiaque spécifique du 5-FU.

A contrario, on sait qu'il y a des déficits constitutionnels dans la population générale en DPD qu'on recherche maintenant systématiquement et qui, lorsqu'ils existent, entraînent une majoration des effets toxiques du médicament de type hématologiques et digestifs, mais en revanche, diminuent, semble-t-il, l'incidence des effets attribués aux métabolites, notamment les effets secondaires cardiaques, sur lesquels nous reviendrons.

Dans la pratique actuelle, nous utilisons toujours le 5-FU, qui est un médicament qui s'administre par voie parentérale uniquement, mais également une prodrogue du 5-FU qui est très couramment utilisée, qui s'appelle la capécitabine, qui a l'avantage de s'administrer par voie orale, qui s'administre sur une durée plus longue que le 5-FU infusionnel. Le 5-FU infusionnel, dans la plupart des protocoles actuellement, s'administre sur 48 heures, alors que le médicament par voie orale s'administre deux semaines en continu sur trois.

Ce médicament par voie orale, la capécitabine a une efficacité qui est considérée, et même démontrée comme équivalente à celle du 5-FU en termes de bénéfice oncologique, et en survie globale, en association avec les autres drogues de polychimiothérapie utilisées dans le cancer du côlon métastatique, de façon tout à fait bien démontrée. Mais on sait également que ce qui balance le bénéfice d'une administration orale de cette prodrogue, c'est qu'elle a un certain nombre d'événements indésirables augmenté, notamment la toxicité digestive, mais également le syndrome main-pied. On y reviendra.

Là, je vous ai fait le tableau de ce qui se fait actuellement en France. Le TEYSUNO est un médicament qui a obtenu l'AMM dans une indication très spécifique qui est l'existence d'effets secondaires de type syndrome main-pied ou cardiotoxicité non maîtrisable du 5-FU ou de sa prodrogue, la capécitabine, les fluoropyrimidines en général.

C'est un médicament qui est, comme la capécitabine, une prodrogue du 5-FU, mais qui est associé à un inhibiteur de la DPD, la principale enzyme du métabolisme du 5-FU. Il diminue les métabolites présumées responsables des effets indésirables concernés, c'est-à-dire le syndrome main-pied, la cardiotoxicité, mais qui a contrario, présente un risque d'augmentation de la toxicité, notamment de la toxicité hématologique et de la toxicité digestive liée aux principes actifs.

Pour contrebalancer au moins partiellement cette toxicité digestive, il y a une troisième molécule qui est ajoutée à ce médicament, qui est une association de trois molécules. C'est un inhibiteur direct au niveau de l'estomac de l'enzyme, qui transforme le tégaferon en principe actif, qui transforme la prodrogue en principe actif, le 5-FU, au niveau digestif, dans le but putatif de diminuer la toxicité digestive de ce médicament.

Au vu de ce dossier qui est un peu complexe, comme vous l'avez déjà compris dans ma présentation, et complexe aussi vis-à-vis de l'AMM, j'ai essayé de synthétiser à la fois les données dont on dispose et la réponse à nos questions concernant le SMR et l'ASMR du médicament en trois questions.

- La première question est de savoir si le TEYSUNO peut se positionner avec une efficacité équivalente aux autres fluoropyrimidine dans la même indication, c'est-à-dire en l'occurrence le cancer du côlon métastatique ?
- La deuxième question est de savoir quelle est sa place dans la prise en charge du syndrome main-pied lié aux fluoropyrimidine.
- Enfin, la troisième question, c'est de savoir quelle est sa place dans la prise en charge de la stratégie thérapeutique de la toxicité cardiaque liée aux fluoropyrimidines.

On va voir qu'au regard du dossier qui nous est fourni, aucune des réponses aux questions n'est tout à fait simple.

Pour la première question concernant l'équivalence oncologique, parce que bien entendu, pour remplacer un médicament par un autre, y compris en cas d'effets secondaires, il faut avoir l'assurance que le médicament proposé a une efficacité en termes de bénéfice principal pour le patient équivalent aux drogues qu'il est censé remplacer. Le TEYSUNO apporte une méta-analyse qui porte sur dix essais, soit des essais de phase II, soit des essais phase III qui comparent une chimiothérapie dans le cancer du côlon à base de TEYSUNO à des chimiothérapies, soit à base de capécitabine ou de 5-FU qui peuvent répondre à la question à laquelle on se pose.

Comme cela a été rappelé, cette méta-analyse porte sur un nombre relativement modeste de patients, puisqu'il y a à peu près 2 000 patients. Au vu des données, la conclusion des auteurs de cette méta-analyse, c'est qu'il y a une non-infériorité qui est démontrée par rapport aux autres fluoropyrimidines en termes de survie sans progression et de survie globale.

Ces résultats pourraient être rassurants. Toutefois, il y a vraiment, à mon sens, deux limites importantes à ces données. La première, et cela a été dit, c'est que la borne de non-infériorité

a été fixée à 1,25, ce qui, à mon sens, autorise une perte de chance potentielle qui est très importante pour les patients et qui est interrogeable.

La seconde, c'est que la plupart de ces études, ou plus précisément neuf de ces études sur dix, ont été réalisées dans une population asiatique. Cela pose réellement problème parce que le fond génétique des populations asiatiques est différent de celui des populations occidentales, que le métabolisme des drogues n'est pas forcément le même, et que la transposabilité des résultats obtenus en population asiatique n'est pas forcément reproductible en population occidentale.

La preuve en est, que les posologies recommandées du TEYSUNO ne sont pas les mêmes pour la population asiatique et pour la population occidentale. A mon avis, il y a tout de même un souci de transposabilité qui est tout à fait interrogeable.

Par ailleurs, j'avais oublié de vous dire en introduction qu'en cas de toxicité de type notamment cardiaque, des fluoropyrimidines, on dispose d'un médicament qui est considéré équivalent aux fluoropyrimidines, qui est le raltitrexed. C'est un inhibiteur direct de la thymidilate-synthetase, ce n'est pas un anti-métabolite. Il n'a pas le même métabolisme que le 5-FU, qui est une drogue différente, et il n'a pas un certain nombre des effets secondaires du 5-FU, il n'a pas de syndrome main-pied et n'a pas de cardiotoxicité. Ce médicament est traditionnellement utilisé en remplacement des fluoropyrimidines lorsque l'on ne peut pas donner de fluoropyrimidines.

La note d'intérêt thérapeutique du laboratoire cite effectivement ce médicament, le TOMUDEX, tout en minimisant les données le concernant, et notamment en arguant du fait que les données qui concernent le TOMUDEX sont des données de comparabilité par rapport aux fluoropyrimidines, n'ont pas pu montrer l'équivalence puisque ce n'étaient pas des études de non-infériorité. Toutefois, pour le TOMUDEX également, il y a eu une méta-analyse de 11 études qui portaient sur 4 600 patients et qui montrent, là encore, comme pour le TEYSUNO, une équivalence d'efficacité en termes de survie globale et de survie sans progression par rapport aux fluoropyrimidines.

Grosso modo, on peut dire que le niveau de preuve du comparateur pertinent est équivalent à celui de TEYSUNO, voire un peu supérieur, puisque la plupart des études portaient sur une population occidentale, donc il n'y avait pas cette difficulté vis-à-vis de la transposabilité des résultats. Voilà pour la première question que je me suis posée. C'est une réponse qui reste un peu ambivalente.

Pour la deuxième question concernant le syndrome main-pied, c'est effectivement un effet indésirable bien connu des fluoropyrimidines. Il faut tout de même bien dire qu'il concerne surtout la forme orale des fluoropyrimidines. J'ai repris dans une étude pivotale sur des protocoles très habituels dans le cancer du côlon, le FOLFOX et le XELOX, une incidence des syndromes main-pied d'à peu près 10 % pour le 5-FU, mais seulement de 1 % de grade III, alors qu'il est de 30 % pour la capécitabine, dont 6 % de grade III. Il est beaucoup plus important pour la forme orale.

Concernant la prise en charge de syndromes, en pratique clinique, elle se fait par une adaptation de doses, par des petits moyens dermatologiques qui parfois permettent de passer le cap. Lorsque ce syndrome survient sous capécitabine, il y a toujours la possibilité de passer sous la forme infusionnelle de 5-FU traditionnel qui peut dans bon nombre de cas, résoudre ce problème. Certes c'est au prix du passage à la voie IV, mais il faut tout de même savoir que lorsque la capécitabine orale est utilisée dans un protocole de polychimiothérapie, il y a l'administration par voie IV des autres drogues de chimiothérapie associées, par exemple l'irinotécan, l'oxaliplatine, de toute façon.

Même si ce n'est pas complètement validé, il y a aussi la possibilité, lorsque l'on est face à un syndrome main-pied réfractaire, ce qui est vraiment très rare en pratique clinique, de passer au TOMUDEX, le raltitrexed, l'anti-thymidilate-synthetase.

Quelles sont les données dont on dispose avec le TEYSUNO dans cette indication de la prise en charge du syndrome main-pied, lorsqu'il est, comme je l'ai dit, dans des cas finalement assez rares en pratique clinique, complètement réfractaires et qui ne permet pas la poursuite des fluoropyrimidines ? On dispose de l'essai SALTO dont il a été fait mention tout à l'heure. C'est un essai de phase III comparant la capécitabine au TEYSUNO chez des patients qui ont un cancer du côlon métastatique. C'est un essai dont l'objectif principal est l'incidence des syndromes main-pied et dont l'un des objectifs secondaires non hiérarchisés est les syndromes main-pied de grade III ou supérieurs. C'est un essai qui a été réalisé en ouvert, ce qui est tout de même tout à fait fâcheux pour un essai qui évalue un objectif clinique, qui est évalué par le clinicien exclusivement.

Cet essai, par ailleurs, ne s'adresse pas à la population de l'AMM puisqu'il s'adresse à des patients tout-venant et non pas des patients qui sont réfractaires aux fluoropyrimidines. Enfin, dans cette étude, le TEYSUNO se compare à la capécitabine, c'est-à-dire aux médicaments, à la fluoropyrimidine, qui donne le plus de syndromes main-pied.

Effectivement, cela montre une diminution de l'incidence des syndromes main-pied par rapport à la capécitabine, avec des taux tout de même qui sont tout à fait inattendus et remarquables puisqu'il y a 73 % de syndrome main-pied dans le bras capécitabine, ce qui est tout de même tout à fait étonnant pour le clinicien, qui ne correspond pas à ce que l'on observe dans les grandes séries de la littérature où, comme je vous l'ai dit, la survenue des syndromes main-pied est de l'ordre de 30 % avec la capécitabine.

Toutefois, il y a une réduction du syndrome main-pied, et il y a aussi numériquement une diminution de la survenue des syndromes main-pied de grade III, même si le critère n'est qu'exploratoire. En revanche, ce qui est tout à fait frappant dans cette étude, c'est que les événements indésirables sous TEYSUNO sont nettement plus importants que sous capécitabine, même s'il n'y a pas de comparaison statistique bien entendu, et notamment les effets secondaires digestifs. Il y a 69 % de diarrhée contre 48 %, 40 % d'anorexie contre 30 %, des vomissements, 30 % contre 21 %, et des signes d'alerte sur une augmentation du risque d'hypertension artérielle de protéinurie. Il faut savoir que la capécitabine est déjà un médicament qui a plus d'événements indésirables, notamment d'ordre digestif, que le 5-FU.

Il y a donc une petite alerte tout de même sur la tolérance du TEYSUNO et on peut se poser la question de savoir si le bénéfice qui semble réel qui est obtenu sur la diminution du syndrome main-pied n'est pas largement contrebalancée par l'augmentation potentielle des effets secondaires, qu'ils soient digestifs ou éventuellement néphrologiques ou vasculaires.

Concernant la population du périmètre de l'AMM, c'est-à-dire les gens qui sont intolérants de fait de leur syndrome main-pied aux fluoropyrimidines. On a principalement comme données deux cohortes rétrospectives néerlandaises de 36 et 52 patients, de très faibles effectifs, qui montrent effectivement pour l'une qu'il n'y a pas de récurrence de syndrome main-pied et pour l'autre qui a une résolution complète dans un peu plus de la moitié des cas du syndrome main-pied et une diminution dans l'autre moitié, mais là encore au prix d'événements indésirables qui sont loin d'être négligeables, puisque les doses ont dû être arrêtées ou diminuées chez un nombre non négligeable de patients.

Enfin, pour réellement positionner par rapport à la toxicité des fluoropyrimidines, le TEYSUNO, il faut noter qu'il n'y a pas de comparaison au comparateur qu'on pourrait considérer comme pertinent, qui est le raltitrexed, le TOMUDEX et qu'il n'y a pas non plus de comparaison au switch de la capécitabine au 5-FU.

Si on prend stricto sensu l'intitulé de l'AMM, le 5-FU, les patients sont considérés comme ayant une intolérance également au 5-FU. Si c'est le cas, on voit alors que c'est une population qui est tout à fait réduite puisque, comme je vous l'avais dit, il y a moins de 1 % des patients qui ont un syndrome main-pied de grade II avec le 5-FU, et que parmi eux, un certain nombre de cas sont gérables par des petits moyens ou des réductions de doses. Je m'interroge vraiment. Il y a une vraie interrogation sur la place de ce médicament pour ce syndrome qui, encore une fois, est gênant, qui peut être très handicapant pour le patient, mais qui n'a pas de gravité.

La troisième question qui se pose, c'est celle de la cardiotoxicité. La cardiotoxicité des fluoropyrimidines est connue de très longue date. Elle a longtemps été mal cernée. Je vous avais marqué dans le rapport que la littérature indique des taux, selon la définition et selon les populations d'études, qui vont de 0 à 70 %. En fait, les analyses *poolées* des grands essais récents dans le cancer du côlon montrent que cette carte de toxicité est environ pour 7 % des patients et qu'elle est à peu près équivalente. Là, il n'y a pas de différence entre le 5-FU et la capécitabine.

C'est essentiellement pour au moins la moitié des cas des crises d'angine de poitrine, d'angors qui surviennent au cours, ou très peu de temps après l'administration du médicament. Mais il y a toute une constellation d'autres événements possibles qui peuvent être plus graves, des syndromes coronariens aigus, des arythmies, des infarctus, des morts subites, des myocardites, des takotsubos. Par ailleurs, il y a également des anomalies électriques ou enzymatiques. Je pense que Monsieur Daubert reviendra là-dessus, avec des fréquences qui sont là encore variables selon les études.

Je ne vais pas vous parler de la physiopathologie de ce syndrome, juste pour vous dire qu'elle est mal connue. Assez clairement, cet événement indésirable semble lié à des métabolites et

que l'un des arguments physiopathologiques pour ça, c'est que les personnes qui ont un déficit en DPD, donc moins de métabolites, ont également moins de toxicité cardiaque.

La prise en charge de cette toxicité cardiaque ne fait pas l'objet de recommandations précises, mais en pratique clinique, elle amène l'arrêt des fluoropyrimidines. Elle amène à un bilan cardiovasculaire exhaustif, le traitement des pathologies coronariennes sous-jacentes des facteurs de risque. Se pose la question de la réintroduction qui théoriquement ne doit pas se faire, mais qui peut se faire après une concertation entre l'oncologue et le cardiologue. Dans ces cas, on sait que quand elle se fait, elle se fait sous surveillance copique, et qu'il y a un taux mal chiffré, mais probablement important de récides et parfois une mort lors de la réintroduction.

Ce qui fait qu'en cas de toxicité cardiaque des fluoropyrimidines, on a tendance à proposer de remplacer les fluoropyrimidines par le comparateur pertinent, par le raltitrexed qui, lui, n'a pas ces métabolites et n'a pas de toxicité cardiaque connue. Cela a été bien montré par des études rétrospectives sur des quantités de patients relativement importantes, sur près de 300 patients, qui montrent un taux très faible de récidence très faible, inférieur à 5 % de récidence d'évènements cardiovasculaires, lorsqu'on utilise le TOMUDEX, après une toxicité cardiaque des fluoropyrimidines.

Le TEYSUNO se positionne dans cette indication également. Pour valider cette indication, avec comme concept physiopathologique, que du fait de l'inhibiteur de la DPD qui est associée à la prodrogue, il y a moins de métabolites cardio-toxiques, donc moins de cardiotoxicité. Pour faire la preuve de ce concept, le laboratoire fournit une étude cardio-switch. C'est une étude rétrospective chez 200 patients Néerlandais, pas tous atteints de cancer du côlon, qui avaient fait l'expérience d'une toxicité cardiaque, essentiellement des crises d'angine de poitrine, mais également des syndromes coronariens aigus, sous fluoropyrimidines, en fait essentiellement sous capecitabine. Effectivement, dans cette étude rétrospective, le taux de récidence d'évènements coronariens sur la durée du suivi de la chimiothérapie, pour certains patients, sur plusieurs années, a été extrêmement faible puisqu'il a été de 4 %.

On note dans cette étude également un certain nombre d'évènements indésirables importants, non cardiologiques. Par exemple, 6 % d'évènements indésirables hématologiques de grade II ou IV et 22 % d'évènements indésirables de grade II à IV, non cardiologiques et non hématologiques. Cette étude, encore une fois, est uniquement rétrospective. Il n'y a pas d'étude prospective pour valider l'intérêt de ce médicament. Elle est plutôt en faveur de l'absence de cardiotoxicité, du TEYSUNO, et peut le poser en alternative aux fluoropyrimidines en cas de toxicité cardiaque des fluoropyrimidines. Mais nous ne disposons pas d'études comparatives avec le comparateur pertinent qui est le raltitrexed.

Pour se résumer, on a des éléments d'un niveau de preuve qui est relativement faible puisqu'il repose essentiellement sur des études rétrospectives pour valider l'intérêt du TEYSUNO dans l'indication proposée, c'est-à-dire en cas d'effet de syndrome main-pied ou de cardiotoxicité non gérable liée aux fluoropyrimidines. Toutefois, ce bénéfice est clairement à mettre en balance avec une probable augmentation des évènements indésirables non cardiologiques et

non acro-syndrome, notamment les effets indésirables digestifs, les effets indésirables vasculaires et rénaux. Par ailleurs, on n'a pas de comparaison avec le comparateur pertinent.

Enfin, on garde un doute sur la transposabilité de l'équivalence en termes cancérologiques du bénéfice du TEYSUNO par rapport aux fluoropyrimidines ou par rapport au raltitrexed dans la population occidentale.

Vous voyez que j'ai beaucoup de réserves vis-à-vis de ce médicament, pour lequel un SMR insuffisant à mon sens, pourrait se discuter. Toutefois, on est tout de même dans une situation où le besoin est incomplètement couvert, où le clinicien peut avoir besoin d'alternative, dans des cas particuliers, même si la population cible est probablement faible. Ma proposition serait de donner un SMR suffisant à ce médicament, probablement plutôt faible ou modéré qu'important et bien sûr, une ASMR V, en l'absence de comparaison au raltitrexed.

J'ai terminé et je suis ouvert en question.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. On a d'autres experts Jean-Claude Daubert et Clara Lochet. Si vous pouvez tous les deux être un peu synthétiques, ce serait bien.

M. DAUBERT, membre de la CT.- On m'avait demandé de faire un rapport bref sur la cardiotoxicité des fluoropyrimidines. Mais c'est vrai que Hugues a dit beaucoup de choses et que je vais essayer de synthétiser un max.

Le 5-FU et sa prodrogue, la capécitabine sont considérés comme les plus cardio-toxiques des anticancéreux avec les anthracyclines. C'est connu déjà depuis un petit bout de temps. Comme l'a dit Hugues, la cardiotoxicité, lorsqu'elle se démasque, est précoce, survenant habituellement telle la première cure, en moyenne deux à cinq jours après le début de l'administration.

Sur l'incidence estimée, Hugues nous a parlé des formes cliniques des patients avec des manifestations cliniques caractéristiques. Effectivement, dans la plupart des publications, on arrive en gros à 5 ou 7 %. Ceci dit, si on prend en compte, au-delà des événements cliniques, les anomalies ECG nouvelles qui sont le plus souvent des anomalies de revalorisation non spécifiques, à ce moment-là, on arrive à des incidences considérables qui dépassent 60 %. Mais je crois qu'il est sage d'en rester aux formes cliniques.

Comme l'a dit Hugues, cette cardiotoxicité se singularise par son expression clinique, qui est tout à fait inhabituelle pour une toxicité cardiaque, car ce sont pour l'essentiel des douleurs thoraciques aiguës d'allure angineuse. Pendant longtemps, on a pensé qu'il s'agissait d'un vasospasme coronaire, d'autant que sur les modèles expérimentaux, le 5-FU a des propriétés constructrices sur les cellules musculaires lisses vasculaires.

En fait, cette hypothèse apparaît peu probable, car les douleurs peuvent se réunir à l'effort comme au repos. Elles sont parfois très prolongées, de plusieurs heures, sans que pour autant faire apparaître d'élévation des biomarqueurs. Dans les cas documentés, le sus-décalage de ST est absent ou minime, et dans les quelques cas où elle était réalisée, la coronagraphie était normale, sans vasospasme inductible par les tests pharmacologiques. Cette hypothèse de

vasospasme decrotron, aujourd'hui, on peut dire qu'elle a vécu. Il est beaucoup plus probable qu'il s'agisse de troubles de la microcirculation coronaire, mais là encore, cette hypothèse n'est pas solidement étayée.

Hugues nous a parlé des manifestations cliniques plus sévères. Je n'insiste pas.

Le risque de décès par cardiotoxicité est très diversement apprécié, compris entre 10.2 % des patients concernés. Là encore en fonction des critères diagnostics retenus.

Les facteurs prédisposants, je n'insiste pas. En cas de toxicité suspecte ou avérée, il est recommandé, comme l'a dit Hugues, d'arrêter immédiatement la chimiothérapie. On considère que le risque de récurrence, en cas de reprise du traitement capécitabine en particulier, serait très élevé, supérieur à 50 %. Dans ces conditions, la réintroduction du 5-FU ne peut s'envisager que dans des cas très particuliers et en l'absence d'alternatives thérapeutiques raisonnables.

On a pendant très longtemps aussi, et c'est toujours d'ailleurs recommandé, de prescrire des vasodilatateurs et plus précisément des anti-calciques. C'était dans l'hypothèse vasospasme. Tout cela repose sur des bases empiriques. À titre préventif, il n'y a pas d'efficacité démontrée.

Ce qui nous intéresse aujourd'hui, c'est si ces données qui ont été observées avec 5-FU et capécitabine sont transposables aux produits actifs de TEYSUNO, c'est-à-dire tégafor, qui est une autre prodrogue du 5-FU. Prescrit seul sans inhibiteur associé, les données cliniques sont extrêmement pauvres. Je n'ai retrouvé dans la littérature qu'une publication japonaise de 1982, avec des données totalement inutilisables.

Si, par contre, il est utilisé en association avec divers inhibiteurs, dont un inhibiteur de DHP, C'est le cas de TEYSUNO, une meilleure tolérance cardiaque semble se confirmer, y compris chez les patients qui avaient préalablement développé une cardiotoxicité sous 5-FU ou capécitabine. Cela s'entend bien sûr dans les limites d'études observationnelles rétrospectives puisque nous n'avons que cela, c'est-à-dire pour l'essentielle cardio-switch. Rappelons que cette étude, qui inclut 200 patients rétrospectivement, patients qui avaient développé une cardiotoxicité clinique avec capécitabine, et chez qui un switch par TEYSUNO avait provoqué de rechute que chez 4 % d'entre eux.

On peut regretter que la seule étude comparative avec TEYSUNO, l'étude SALTO, se soit limitée à l'évaluation du syndrome main-pied. En résumé, le niveau de preuves sur la cardiotoxicité de TEYSUNO reste faible. Il y a une présomption de meilleure tolérance, mais on ne peut pas considérer qu'elle était démontrée.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- En une minute maximum, parce que vraiment tout a été dit. Ce qu'il faut retenir, c'est qu'il y a des informations rétrospectives sur l'indication concernée, à savoir seulement après avoir eu une toxicité par une autre fluoropyrimidine. Le laboratoire met en avant des preuves indirectes. L'étude SALTO, qui est la seule étude faite en Europe, concerne de nombreuses limites, dont le fait que ce soit une étude en ouvert. Ils partent d'une

évaluation centralisée, en aveugle, par l'investigateur, mais elle est très mal rapportée et elle repose sur des carnets de suivi de patients qui, de toute façon, ont un taux de complétude inférieur à 60 %. Il y a un gros flou sur cette évaluation.

Les résultats sont complètement incohérents avec leurs hypothèses de départ, qui sont à plus de deux fois et demie supérieurs à ce qu'ils avaient prévu initialement. Ils prévoyaient un nombre de sujets calculés sur 10 et 30 % de syndrome main-pied, ils sont à 43 et 73 %. Ce sont vraiment des résultats que je prends avec des pincettes.

Comme ils n'avaient pas prévu pour cette étude, que ce soit une étude de non-infériorité, ils nous apportent leur méta-analyse, mais qui, comme cela a été dit, inclut majoritairement des patients asiatiques.

Dans les autres limites que j'apporterai, c'est une méta-analyse qui est faite par l'industriel, sur laquelle j'émet des réserves sur le jugement de la qualité des biais. Par exemple, l'étude SALTO est considérée comme sans risque de biais, alors que c'est une étude en ouvert sur l'évaluation des critères. Les résultats qui sont compromis par le choix de la borne de non-infériorité.

Au final, on a vraiment très peu de données dans l'indication concernée et uniquement des preuves indirectes de faible qualité.

M. COCHAT, Président. - Je suis bien d'accord. C'est ce qui fait discuter tout de même un peu le SMR que l'on pourra mettre. Avez-vous des questions ou des commentaires ?

M. BLONDON, membre de la CT. - Je reprends la main parce que je m'aperçois que j'ai oublié de donner un élément aussi pragmatique important que je n'avais pas mis dans mon rapport parce que ça m'est venu après. Mais comme je vous l'ai dit, on recherche maintenant systématiquement les déficits en DPD, qui est la principale enzyme du métabolisme des fluoropyrimidines, avant de les administrer chez les patients, parce que bien entendu, ça peut être catastrophique d'administrer des fluoropyrimidines chez les gens qui ont un déficit en DPD. Cela représente quelques pourcents de la population pour les déficits partiels.

Comme vous l'avez vu également, le TEYSUNO, par sa composition même, contient déjà un inhibiteur de la DPD. On n'a aucune idée de l'utilisation en sécurité de ce médicament chez les personnes qui auraient déjà un déficit partiel en DPD. C'est un petit point supplémentaire, mais pour la pratique clinique, ça peut être important. Si jamais on le garde, il faut le réserver aux personnes qui n'ont pas de déficit partiel en DPD.

M. COCHAT, Président. - Clémence.

M^{me} BASSE, membre de la CT. - Oui, une question peut-être pour toi, Hugues, j'essaie de voir l'intérêt de la molécule. Si jamais le patient fait une toxicité plutôt cardiaque ou syndrome main-pied, que fait-on en pratique ? On imagine qu'on est en première ligne, métastatique du cancer du côlon. On stoppe le traitement, on se donne du temps. Peut-être qu'on surveille si le patient reste stable ou reprogresse pour éviter de passer immédiatement à la deuxième ligne, soit à la deuxième ligne, en général, on ne peut pas mettre des anti-VEGF, il me semble,

ou reprendre aussi des traitements à base de 5-FU. On ne va pas reprendre un traitement alors qu'on sait que celui-ci était toxique sur le plan cardiaque et cutané. Qu'en penses-tu ?

Finalement, avoir facilement accès au TEYSUNO, ça permettrait peut-être de prolonger un traitement chez ces patients, certes avec peut-être une toxicité digestive à contrôler, mais en général les toxicités digestives, j'ai l'impression que dans les traitements anti-cancéreux on sait à peu près les faire. C'est vrai que la toxicité cardiaque, c'est toujours quelque chose d'embêtant je ne sais pas la réversibilité, mais n'y a-t-il pas tout de même un intérêt à pouvoir permettre l'accès à un médicament chez ces patients, pour éviter de passer aux lignes ultérieures qui finalement ne sont peut-être pas trop compatibles avec les toxicités que présenteraient les patients ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Plusieurs points déjà. Vraiment, les fluoropyrimidines, c'est le *backbone* des chimiothérapies du cancer du côlon, y compris en deuxième, voire troisième ligne. De toute façon, dans les lignes ultérieures, sauf dans les toutes dernières lignes, tu as besoin de fluoropyrimidines.

Ceci dit, en cas de toxicité rédhibitoire aux fluoropyrimidines, la molécule qu'on utilise théoriquement, c'est le raltitrexed, le TOMUDEX. C'est elle qui est recommandée, qui est encore recommandée par le Thésaurus national de cancérologie digestive dans sa version 2022, comme c'est le cas depuis très nombreuses années.

Ceci dit, dans la pratique clinique, malgré ces chiffres de toxicité, de syndromes main-pied, de cardiotoxicité qui paraissent très importants dans les données de la littérature, dans mon expérience, le fait d'avoir recours au TOMUDEX reste tout de même en pratique clinique tout à fait rare. Le besoin, à mon avis, est beaucoup moins important que ce qui peut être mis en avant.

Mais il existe, le raltitrexed a des contre-indications, dont les contre-indications absolues que sont l'insuffisance rénale, par exemple. Ça a réellement une toxicité qui est plus importante que les fluoropyrimidines. C'est pour ça que je me dis qu'une deuxième alternative, même si le niveau de preuve est très faible, ne me paraît pas totalement déraisonnable. Je partage ton opinion.

M. COCHAT, Président.- Enfin, tout est là, justement. Si j'ai bien compris, tu penses qu'il a tout de même une petite place dans la stratégie, mais on a un niveau de preuve qui est tout de même vraiment minimaliste. C'est ce qui m'ennuie beaucoup.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est le point difficile, en sachant tout de même, je n'ai pas repris de façon exhaustive le dossier du TOMUDEX, dont l'AMM date d'il y a plus de dix ans dans cette même indication, le niveau de preuve n'est pas tellement plus solide, peut-être un peu plus solide, mais pas tellement plus solide.

M. COCHAT, Président.- OK. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Je vous propose qu'on vote. C'est vrai qu'au niveau du bureau, on était tout de même plutôt partant pour un SMRI. Les propos de Hugues sont tout à fait entendables, mais en même temps, sur

le plan méthodologique, on pense tous que la robustesse de la démonstration est tout de même discutable. En plus, la place dans la stratégie thérapeutique, Hugues nous l'a tout de même un peu mieux précisée à travers ce qu'il vient de dire, mais ce n'est pas totalement clair.

Je suis d'accord aussi pour dire que le TOMUDEX n'avait pas un niveau de démonstration extraordinaire, c'est vrai. Je propose que l'on passe au vote. Pour mémoire, l'industriel demandait un SMR important, un ISP et une ASMR IV dans la strate. Comme placé dans la strate, il en faisait une alternative de premier choix. L'ASMR dans la strate, c'est sûr, puisqu'on n'a pas de comparaison et je vous laisse se voter.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas parlé de l'ISP, mais il ne me semblait pas qu'il y ait de toute façon des critères de l'ISP au regard des incertitudes.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR faible : 9

SMR insuffisant : 12

Abstention : 1

ASMR V : 9

Abstention : 1

Pas d'ISP : 9

Abstention : 1

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous avons un SMR insuffisant à 12 voix. Il y avait 9 voix pour faible et 1 abstention. Pour l'ISP, vous étiez 9 à voter pas d'ISP. Pour le SMR, il y avait 9 voix pour le niveau V et 1 abstention. La conclusion est un SMR insuffisant à 12 voix.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est la journée.

M. COCHAT, Président.- OK.

Index

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

decrotron.....12

DHP12

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