

Décision n°2022.0184/DC/SEM du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PADCEV

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 juin 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité PADCEV ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTELLAS PHARMA pour la spécialité PADCEV reçue le 28 avril 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 mai 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 10 mai 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié au demandeur le 11 mai 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1^{er} juin 2022.

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament PADCEV, dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ASTELLAS PHARMA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans le mois suivant l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. En France, 13 074 nouveaux cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués en 2018 (avec 5 335 décès), dont 81 % chez l'homme. Il s'agit d'un cancer rare avant 50 ans. Le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients ;

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun des comparateurs cliniquement pertinents ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de PADCEV issu des résultats de l'étude EV-301 de phase III versus les comparateurs cliniquement pertinents ;
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée ;
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel en termes de gain en survie globale compte tenu des données de l'étude EV-301 Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et le plan de développement est adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

PADCEV (Enfortumab vedotin), 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon

PADCEV (Enfortumab vedotin), 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon

du laboratoire ASTELLAS PHARMA

dans l'indication « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Concernant la tolérance, le Collège reste à ce jour préoccupé par des cas de réactions cutanées d'évolution fatale survenus pendant la période d'accès compassionnel de ce produit. Le Collège rappelle l'importance de la mise à disposition du kit d'information patient (notice et carte patient relative aux risques cutanés) et de l'information de l'ensemble des professionnels concernés notamment des médecins à l'identification et aux modalités de prise en charge des toxicités cutanées. Le Collège attire l'attention sur le caractère rapide de l'évolution vers le décès dans quelques cas rares, observés dans les premiers cycles, après l'apparition des premiers symptômes cutanés associés à une défaillance multiviscérale. Ainsi, le Collège souligne la nécessité d'un avis spécialisé dermatologique et d'une prise en charge précoce en soins intensifs au moindre doute. A ce jour aucun facteur prédictif ne permet d'identifier les patients présentant un surrisque de survenue de ces cas de toxicité cutané.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 6 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 juin 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Enfortumab Vedotin****PADCEV 20mg****PADCEV 30mg,****Poudre pour solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 1er juin 2022**

1

→ **Cancer urothélial**→ **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Recommandation de la Commission	13
7.	Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du PADCEV 20 mg et PADCEV 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (enfortumab vedotin) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, **ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Les spécialités PADCEV 20 mg et PADCEV 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion ont obtenu une AMM dans cette l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée » le 13 avril 2022.

Enfortumab vedotin a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) dans l'indication demandée. La date de première ATUn était le 07/05/2021 et la première autorisation d'accès compassionnel était le 13/07/2021. Le 24/12/2021, l'ANSM a pris la décision de suspendre les autorisations d'instauration de traitements par enfortumab vedotin en accès compassionnel suite à la survenue de six cas graves¹ de toxicité cutanée, dont trois d'évolution fatale² sur 231 patients traités par enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin est un anticorps-médicament conjugué ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il comprend un anticorps de type IgG1 *kappa* humain, conjugué à l'agent de perturbation des microtubules MMAE. Ce médicament entraîne une libération de la MMAE qui déstabilise le réseau de microtubules au sein de la cellule engendrant ainsi la mort cellulaire par apoptose.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

PADCEV (enfortumab vedotin) est indiqué « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée ».

3. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'enfortumab vedotin est de 1,25 mg/kg (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

¹ Selon l'investigation du laboratoire, cinq cas graves sont survenus en France, dont quatre ont été fatals.

² Accès compassionnel à Enfortumab Vedotin : maintien de la suspension et recommandations sur la prise en charge des toxicités cutanées. Disponible en ligne sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acces-compassionnel-a-enfortumab-vedotin-maintien-de-la-suspension-et-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-toxicites-cutanees>

Le traitement par PADCEV doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Il convient d'assurer un accès veineux adéquat avant de commencer le traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

En France, 13 074 nouveaux cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués en 2018 (avec 5 335 décès), dont 81 % chez l'homme. Il s'agit d'un cancer rare avant 50 ans³. Il occupe la 4^{ème} place en incidence et le 7^{ème} rang des décès tous cancers confondus⁴.

Les tumeurs de vessie sont le plus souvent des carcinomes urothéliaux (carcinome à cellules transitionnelles noté dans 90% des cas). Les tumeurs de la vessie infiltrantes du muscle (TVIM) représentent 20 à 30% des diagnostics⁵.

Les patients atteints de carcinome urothélial ont des symptômes urinaires tels qu'une hématurie macroscopique ainsi que des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) pouvant s'accompagner de douleurs dorsales ou abdominales. Les patients au stade métastatique de la maladie ont également de la fatigue, une perte de poids et d'appétit ainsi que d'éventuelles douleurs liées au site métastatique. La survie varie selon le stade du cancer de la vessie. Après échec d'un traitement préalable à base de sels de platine, la survie des patients est inférieure à 1 an en présence d'un facteur de risque (médiane de survie de 7,3 mois)⁶.

La qualité de vie des patients atteints de carcinome urothélial est directement et lourdement impactée par l'histoire naturelle du cancer, son évolution, ainsi que les traitements associés.

Le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

3 Santé Publique France – INCa. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-ettraumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-lamortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 14 janvier 2022)

4 Rouprêt M., et al, « Recommandations française du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020-2022 : tumeurs de la vessie,» Progrès en urologie, vol. 30, pp. S78-S135, 2020.

5 HAS. Guide ALD – Cancer de la vessie – Mai 2010

6 ellmunt Clinical practice guidelines – Bladder cancer: ESMO Practice guidelines for diagnosis, treatment and followup. Annals of Oncology 2014; 25:40-8.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Les recommandations nationales⁷, européennes⁸ et américaines⁹ concernant la prise en charge des tumeurs de la vessie localement avancées ou métastatiques sont relativement proches.

En première ligne, le traitement est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients éligibles au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1), les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine), MVAC-HD (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine), MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) peuvent être utilisés.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment carboplatine + gemcitabine). Pour les patients inéligibles au cisplatine et dont la tumeur exprime le marqueur PD-L1 +, l'atezolizumab (anti PD-L1) et le pembrolizumab (anti PD1) disposent d'une AMM, mais ne sont pas pris en charge dans cette indication en France^{10,11}.

A noter que pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, l'utilisation de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est envisageable comme traitement d'entretien¹².

Concernant les patients qui progressent après une chimiothérapie à base de sels de platine, les traitements d'immunothérapie (pembrolizumab, atézolizumab et nivolumab) disposent d'une AMM en Europe. Les recommandations françaises du CCAFU 2020-2022 préconisent d'utiliser le pembrolizumab (KEYTRUDA)¹³, seul traitement d'immunothérapie prise en charge en France.

Selon l'ESMO, après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1), les alternatives disponibles sont l'enfortumab vedotin, les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel), la vinflunine^{8,14}.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de PADCEV (enfortumab vedotin) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée.

7 Rouprêt M et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2020

8 T. Powles. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 2021 (disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>)

9 NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer. 2021

¹⁰ TECENTRIQ – Avis de la Commission de la Transparence du 20/03/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_AvisDef_CT18206&18149.pdf

¹¹ KEYTRUDA – Avis de la Commission de la Transparence du 10/01/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16641_KEYTRUDA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16641.pdf

¹² BAVENCIO – Avis de la Commission de la Transparence du 3 mars 2021 ; disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf

¹³ KEYTRUDA – Avis de la Commission de la Transparence du 21 février 2018 ; disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16530_KEYTRUDA_carcinome_urothelial_PIC_EI_Avis3_CT16530.pdf

¹⁴ JAVLOR – Avis de la Commission de la Transparence du 7 janvier 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13644_JAVLOR_PIC_REEV_Avis3_CT13644.pdf

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
JAVLOR vinflunine <i>Pierre Fabre médicament</i>	Non (vin- caalca- loïdes et ana- logues)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un performance status (PS) ≥ 2 .	30/01/2015	Modéré	ASMR V dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine et dont le Performance Status (PS) < 1	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les chimiothérapies à base de taxanes (paclitaxel, docétaxel) sont utilisées hors AMM et sont recommandées^{15,16} dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après un traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 et un traitement à base de sels de platine ; elles sont donc retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

¹⁵ T. Powles. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 2021 (disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>)

¹⁶ NCCN Guidelines for Patients. Bladder cancer. 2021. Disponible sur : <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/bladder-patient.pdf>

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à PADCEV (enfortumab vedotin), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

JAVLOR (vinflunine) et les chimiothérapies à base de taxanes (paclitaxel, docétaxel) sont des médicaments recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessibles en pratique courante et pris en charge en France. Mais aucune de ses spécialités ne dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de PADCEV (enfortumab vedotin).

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

PADCEV (enfortumab vedotin) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée, PADCEV (enfortumab vedotin) représente une nouvelle option de traitement qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance reposent principalement sur les résultats de l'étude de phase III (EV-301). Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude de phase II non comparative (EV-201), les résultats de cette étude ne seront pas présentés dans cet avis dans la mesure où les résultats de la phase III comparative sont disponibles.

4.5.2.1 Efficacité de l'étude EV-301

Méthodologie

L'étude EV-301 est une étude de phase III, randomisée, en ouvert, comparative menée chez des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant été précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine¹⁷ et ayant connu une progression de la maladie ou une rechute pendant ou après un traitement par des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie globale (SG) des patients traités par enfortumab vedotin à celle des patients traités par chimiothérapie (docétaxel, paclitaxel ou vinflunine, selon le choix de l'investigateur). **L'inclusion a été limitée aux patients de score ECOG 0 ou 1.**

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès toutes causes. Les critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés de manière séquentielle¹⁸. Les critères secondaires hiérarchisés d'efficacité suivants ont été évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 :

- La survie sans progression 1 (SSP1), définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date de progression radiologique de la maladie ou jusqu'au décès toutes causes.
- Le taux de réponse objective (TRO), défini comme la proportion de patients ayant une réponse objective complète (RC) ou partielle (RP).
- Le taux de contrôle de la maladie (TCM), défini comme la proportion de patients avec une réponse objective complète ou partielle ou une maladie stable.

L'ensemble des autres critères de jugement secondaires étaient exploratoires, notamment :

- La durée de réponse (DR), définie comme le délai entre la date de la première réponse RC/RP selon les critères RECIST v1.1 et la date de la progression radiologique ou du décès.
- Paramètres de qualité de vie (questionnaire sur la qualité de vie [QLQ-C30] et questionnaire EuroQOL à 5 dimensions et à 5 niveaux [EQ-5] Questionnaire à 5 niveaux [EQ-5D-5L]).

Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 608 patients ont été randomisés (1 : 1) : 587 patients (296 patients dans le groupe enfortumab vedotin et 291 patients dans le groupe chimiothérapie) ont reçu un traitement. A la fin de l'analyse, 56 patients (18,6 %) dans le groupe enfortumab vedotin et 22 patients (7,2 %) dans le groupe chimiothérapie étaient toujours traités.

L'âge médian des patients était de 68 ans (min-max : 30-88 ans) et 77,3 % des patients étaient des hommes. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (59,9 %) et la grande majorité (95,2 %) avait un cancer urothélial au stade métastatique.

Au total, 561 (92,3 %) patients ont eu une prise en charge chirurgicale antérieure et 199 (32,7 %) patients ont reçu une radiothérapie. Environ trois-quarts des patients (75,8 %) avait reçu deux lignes antérieures de traitement systémique au stade localement avancé ou métastatique, 12,5 % avaient reçu au moins 3 lignes et 11,7 % avaient reçu une seule ligne.

Principaux résultats : critère de jugement principal et critères de jugement secondaires hiérarchisés

¹⁷ Le patient devait avoir reçu un traitement à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) dans le cadre d'un traitement métastatique/localement avancé, néoadjuvant ou adjuvant. Si le platine a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant/néoadjuvant, le patient doit avoir progressé dans les 12 mois suivant la fin du traitement.

¹⁸ Les tests sur les critères secondaires sélectionnés (SSP, TRO et TCM) devaient être effectués de manière hiérarchique uniquement en cas de rejet de l'hypothèse nulle du résultat du test de la SG.

Le critère de jugement principal a été évalué dans la population ITT (n=608). Après un suivi médian de 11,1 mois [IC_{95%} : 10,55 - 11,60 mois], la survie globale était significativement plus longue dans le groupe enfortumab vedotin que dans le groupe chimiothérapie avec une réduction de 30 % du risque de décès (HR = 0,702 [IC_{95%} : 0,556 - 0,886] (p= 0,00142)) représentant un gain absolu de **3,91 mois en faveur du groupe enfortumab vedotin**.

La durée médiane de la survie globale était de 12,88 mois [IC_{95%} : 10,58 - 15,21 mois] pour le groupe enfortumab vedotin et 8,97 mois [IC_{95%} : 8,05 - 10,74 mois] pour le groupe chimiothérapie.

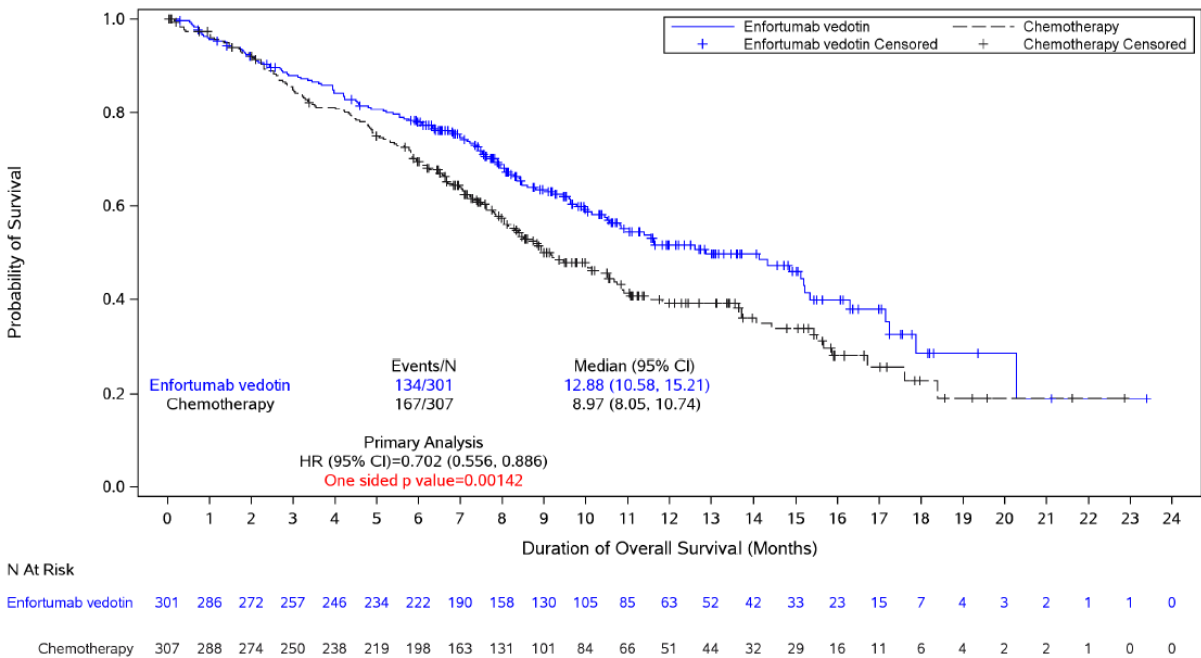
Tableau 1 : Résultats du critère de jugement principal (population ITT)

	Groupe enfortumab vedotin (n=301)	Groupe chimiothérapie (n=307)
Durée médiane de survie (min-max) en mois	12,88 (0,30 - 23,39)	8,97 (0,03 - 22,87)
Nombre de décès n (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Taux de survie globale, % (IC _{95%})		
- A 6 mois	77,9 (72,74 - 82,25)	69,5 (63,85 - 74,38)
- A 12 mois	51,5 (44,63 - 58,03)	39,2 (32,60 - 45,64)
Hazard Ratio ^a	HR = 0,702 [IC _{95%} : 0,556-0,886] (p= 0,00142) ^b	

^a Les facteurs de stratification étaient le statut ECOG , la région géographique et les métastases hépatiques

^b Le risque alpha pour cette analyse a été contrôlé à 2,5 % (unilatéral), le résultat est statistiquement significatif p< 0,00679

Figure 1 : Survie globale, selon la méthode de Kaplan Meier (ITT)



Conformément à la procédure de hiérarchisation établie *a priori*, l'analyse du critère de jugement principal étant statistiquement significative, les critères secondaires hiérarchisés ont également été testés.

– Au total, 432 événements de SSP ont été rapportés (201 dans le groupe enfortumab vedotin et 231 dans le groupe chimiothérapie), soit une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le groupe enfortumab vedotin par rapport au groupe chimiothérapie (HR = 0,615, [IC_{95%} : 0,505 - 0,748] ; p < 0,00001). La SSP médiane a été de 5,55 mois [IC_{95%} : 5,32 - 5,82] dans le groupe enfortumab vedotin *versus* 3,71 mois [IC_{95%} : 3,52 - 3,94] dans le groupe chimiothérapie.

Les deux prochains critères de jugement secondaires ont été évalués dans une sous-population : la population de patients ayant une maladie mesurable au départ. Sur les 608 patients randomisés, un

total de 584 patients (soit 96%) avait une maladie mesurable au départ (288 patients dans le groupe enfortumab vedotin et 296 patients dans le groupe chimiothérapie).

- Le taux de réponse objective a été de 40,6 % (117/288) ; [IC_{95%} : 34,90 - 46,54] avec l'enfortumab vedotin *versus* 17,9 % (53/296) ; [IC_{95%} : 13,71 - 22,76] avec la chimiothérapie (p unilatéral < 0,001).
- Le taux de contrôle de la maladie a été de 71,9 % (207/288) ; [IC_{95%} : 66,30 - 76,99] avec l'enfortumab vedotin *versus* 53,4 % (158/296) ; [IC_{95%} : 47,52 - 59,17] avec la chimiothérapie (p unilatéral < 0,001).

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au travers du questionnaire EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. En raison des limites méthodologiques identifiées (résultats issus de critères de jugement exploratoires et absence de gestion de l'inflation du risque α), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur le score EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. Les résultats ne seront par conséquent pas présentés.

4.5.2.2 Tolérance

Etude EV-301

Au total, 587 patients (296 dans le groupe enfortumab vedotin et 291 dans le groupe chimiothérapie) ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans l'analyse de tolérance (population tolérance). La durée médiane de traitement a été de 4,99 mois dans le groupe enfortumab vedotin et de 3,49 mois dans le groupe chimiothérapie.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les deux groupes : 98,0 % dans le groupe enfortumab vedotin *versus* 99,0 % dans le groupe chimiothérapie ; avec une proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 plus élevée dans le groupe enfortumab vedotin (70,9 % *versus* 66,3 %).

Pour l'enfortumab vedotin, les EI les plus fréquents (survenus chez ≥ 20 % des patients) ont été : l'alopécie (47,0 %), la diminution de l'appétit (40,9 %), la fatigue (36,1 %), la diarrhée (34,8 %), la neuropathie sensorielle périphérique et le prurit (34,5 %, chacun), la nausées (30,1 %), la constipation (27,7 %), la dysgueusie (25,0 %) et la pyrexie (22,0 %). Les EI de grades 3-4 les plus fréquents avec l'enfortumab vedotin ont été : le rash cutané maculopapuleux (7,4 %), l'hyperglycémie et la diminution du nombre de neutrophiles (7,1 %, chacun), la fatigue (6,8 %), l'anémie (6,4 %), et la diminution de l'appétit (5,4 %). L'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été similaire dans le groupe enfortumab vedotin (17,4 %) *versus* groupe chimiothérapie (17,2 %).

L'incidence des EI ayant entraîné une réduction de dose ou une interruption de traitement a été supérieure dans le groupe enfortumab vedotin (34,1 % et 60,8 %) *versus* groupe chimiothérapie (27,8 % et 29,2 %).

Un EI grave (EIG) a été rapporté par 46,6 % des patients du groupe enfortumab vedotin *versus* 44,0 % des patients traités par chimiothérapie. Les EIG les plus fréquents dans le groupe enfortumab vedotin ont été les lésions rénales aiguës (6,4 % contre 2,4 % dans le groupe chimiothérapie), la progression du néoplasme malin (4,1 % contre 2,4 % dans le groupe chimiothérapie) et la pneumonie (4,1 % contre 2,4 % dans le groupe chimiothérapie). L'EIG le plus fréquent dans le groupe chimiothérapie a été la neutropénie fébrile (5,5 % contre 1,4 % dans le groupe enfortumab vedotin).

La proportion de décès au cours de l'étude a été de 43,9 % dans le groupe enfortumab vedotin et de 55,3 % dans le groupe chimiothérapie. La progression de la maladie a été la cause la plus fréquente

de décès dans les deux groupes de traitement (3,4 % dans le groupe enfortumab vedotin et 2,1 % dans le groupe chimiothérapie).

Concernant les EI d'intérêt particulier, dans le groupe enfortumab vedotin, les EI les plus fréquents (≥ 10 % des patients) ont été les réactions cutanées (53,7 % dont 48,0 % d'éruption ou d'éruption maculopapuleuse), les neuropathies périphériques (50,3 %), l'hyperglycémie (11,8 %) et les troubles oculaires (28,0 %).

Alerte pharmacovigilance et mesures additionnelles de gestion du risque cutané

Le 24 décembre 2021, l'ANSM a pris la décision de suspendre les autorisations d'instauration de traitements par enfortumab vedotin en accès compassionnel suite à la survenue de six cas graves de toxicité cutanée, dont trois d'évolution fatale. Pour ces cas, les signes cutanés étaient annonciateurs d'une toxicité systémique à l'origine des décès rapportés¹⁹.

Le CHMP a demandé laboratoire une investigation relative à ce signal pour rendre un nouvel avis²⁰ sur le rapport bénéfice/risque. Au total, 10 cas graves de réaction cutanée sévère parmi les 231 patients du programme d'accès élargi (EV902) ont été rapportés sur la base de données de tolérance du promoteur au 10/01/2022. Cinq cas sont survenus en France, dont quatre ont été fatals. Parmi les 5 autres cas graves, 3 sont survenus en Autriche, 1 au Japon et 1 en Suisse (avec une évolution fatale). Sur les 10 cas graves rapportés, 5 ont eu une évolution fatale²¹.

Sur la base de l'évaluation de ces événements graves et mortels, des modifications du RCP ont été apportées. A savoir, des modifications concernant les modalités de prise en charge des toxicités cutanées (rubriques 4.2 et 4.4) ainsi que des mesures additionnelles de réduction du risque (tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire PADCEV devront recevoir un kit d'information patient constitué d'une notice et d'une carte patient relative à ce risque cutané).

A noter que le plan de gestion des risques (PGR) prévoit une étude pour évaluer la compréhension et la conscience des patients sur le contenu de la carte patient concernant les risques de réactions cutanées et sur les comportements des patients pour minimiser le risque.

Il est notamment précisé que les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. En cas de réactions cutanées légères à modérées, un traitement approprié, tels que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques peut être envisagé. En cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si des lésions bulleuses apparaissent, le traitement doit être immédiatement suspendu et le patient doit être orienté vers un spécialiste ; la confirmation histologique, pouvant nécessiter la réalisation de plusieurs biopsies, est essentielle pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, qui peuvent améliorer le pronostic. En cas de SSJ ou de NET confirmé, de réaction cutanée de grade 4 ou de réaction cutanée sévère récurrente, le traitement par PADCEV doit être définitivement arrêté. En cas de réactions cutanées de grade 2 s'aggravant, de grade 2 avec fièvre ou de grade 3, le traitement doit être suspendu jusqu'à régression de la réaction à un grade ≤ 1 et la consultation d'un spécialiste doit être envisagée. Le traitement peut être repris à la même dose ou à dose réduite (réduction d'un palier de dose) (voir rubrique 4.2 du RCP).

¹⁹ Accès compassionnel à Enfortumab Vedotin : maintien de la suspension et recommandations sur la prise en charge des toxicités cutanées. Disponible en ligne sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acces-compassionnel-a-enfortumab-vedotin-maintien-de-la-suspension-et-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-toxicites-cutanees>

²⁰ Un 1^{er} avis positif a été rendu le 16 décembre 2021 puis un 2nd le 24 février 2022

²¹ CHMP. Human medicine European public assessment report (EPAR) : Padcev du 24 février 2022. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement de l'enfortumab vedotin dans l'indication faisant l'objet de la demande d'AP repose déjà sur une étude comparative de phase III. Aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement dans l'indication évaluée selon les informations transmises par le laboratoire à la date de la présente évaluation.

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par l'AMM (en post-AMM) et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge constituée par PADCEV (enfortumab vedotin) dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée ;
- la démonstration de la supériorité de PADCEV (enfortumab vedotin) par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale dans l'étude EV-301 de phase III randomisée en ouvert : avec un gain absolu de 3,91 mois en faveur du groupe enfortumab vedotin (HR = 0,702 [IC_{95%} : 0,556-0,886] (p= 0,00142)) ;
- le besoin insuffisamment couvert ;
- le plan de développement adapté

Et malgré la mauvaise tolérance : 10 cas graves de réaction cutanée sévère parmi les 231 patients du programme d'accès élargi (EV902) ont été rapportés sur la base de données de tolérance du promoteur au 10/01/2022. Cinq cas sont survenus en France, dont quatre ont été fatals.

Concernant la tolérance, la Commission reste à ce jour préoccupée par des cas de réactions cutanées d'évolution fatale survenus pendant la période d'accès compassionnel de ce produit. La Commission rappelle l'importance de la mise à disposition du kit d'information patient (notice et carte patient relative aux risques cutanés) et des modalités de prise en charge des toxicités cutanées (rubriques 4.2 et 4.4 du RCP). Par ailleurs, la Commission attire l'attention sur le caractère rapide d'évolution vers le décès dans quelques cas rares, observés dans les premiers cycles, après l'apparition des premiers symptômes cutanés²² associés à une défaillance multi-viscérale²³. Ainsi, la Commission souligne la nécessité d'un avis spécialisé dermatologique et d'une prise en charge en soins intensifs au moindre doute. A ce jour aucun facteur prédictif ne permet d'identifier les patients présentant un surrisque de survenue de ces cas de toxicité cutanée.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de gain en survie globale
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante

²² Un délai de 2 à 12 jours s'est écoulé chez les 4 patients français étant décédé suite à la survenue de réactions cutanées sévères dans le cadre de l'accès compassionnel.

²³ F. Guerois et al. Life-threatening skin reaction with Enfortumab Vedotin: Six case EJC : European Journal of Cancer DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.019>. Disponible sur : [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(22\)00117-4/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(22)00117-4/fulltext)

☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, PADCEV (enfortumab vedotin) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. En France, 13 074 nouveaux cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués en 2018 (avec 5 335 décès), dont 81 % chez l'homme. Il s'agit d'un cancer rare avant 50 ans. Le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun des comparateurs cliniquement pertinents ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de PADCEV (enfortumab vedotin) issu des résultats de l'étude EV-301 de phase III *versus* les comparateurs cliniquement pertinents.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ PADCEV (enfortumab vedotin), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel en termes de gain en survie globale compte tenu des données de l'étude EV-301. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et le plan de développement est adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée ».

La Commission rappelle l'importance de la mise à disposition du kit d'information patient (notice et carte patient relative aux risques cutanés) et des modalités de prise en charge des toxicités cutanées (rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 6 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 28/04/2022 Date d'examen et d'adoption : 01/06/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite), ASSOCIATION CANCER VESSIE FRANCE LES ZUROS
Expertise externe	Non
Présentations concernées	PADCEV, 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon Code CIP : 34009 550 867 2 7 Code UCD : 3400890022224 PADCEV, 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon Code CIP : 34009 550 867 3 4 Code UCD : 3400890019965
Demandeur	Astellas Pharma
AMM	13/04/2022 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	L01FX13

PADCEV 20mg/PADCEV 30mg,, 1^{er} juin 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr