

Décision n°2022.0467/DC/SEM du 8 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité PADCEV.

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 décembre 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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0184 du 16 juin 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTELLAS PHARMA reçue le 15 septembre 2022 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 26 septembre et 13 octobre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 29 septembre et 17 octobre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 27 octobre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 novembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 16 juin 2022 à la spécialité PADCEV 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-1 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 8 décembre 2022.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Enfortumab vedotin

PADCEV 20 mg et 30 mg

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 30 novembre 2022

1

- Cancer urothélial
- Secteur : hôpital

L'essentiel**Avis favorable au renouvellement** de 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 (anti PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée (anti PD-L1).

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Données issues du PUT-RD	3
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
5.2	Existence de traitements appropriés	6
5.3	Mise en œuvre du traitement	6
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Conclusions de la Commission	11
7.	Recommandation de la Commission	12
8.	Informations administratives et réglementaires	12

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement d'accès précoce post-AMM pour la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin) 20 et 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, 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-1 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament PADCEV (enfortumab vedotin) a obtenu une AMM centralisée pour cette indication le 13 avril 2022.

Suite à la décision d'autorisation d'accès précoce de la HAS en date du 16 juin 2022¹, et conformément à son engagement de recueil de données dans le cadre du PUT-RD, le laboratoire a rédigé un premier rapport de synthèse couvrant la période du 8 juillet 2022 au 7 septembre 2022 (selon la périodicité de 2 mois définie dans le PUT-RD).

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce post-AMM, a démarré le 13/07/2022.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription dans l'indication considérée, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics le 29 avril 2022 (en cours d'évaluation).

2. Indication

➔ **Indication concernée par la demande de renouvellement 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

Cf. RCP

4. Données issues du PUT-RD

Ce résumé couvre la 1^{ère} période de l'AP du 8 juillet 2022 (i.e. date de mise en ligne de la plateforme de demande d'accès au traitement et de collecte de données) et le 7 septembre 2022 (i.e. date du 1er gel de base).

Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, le laboratoire a reçu des demandes d'accès à enfortumab vedotin (EV) pour 195 patients.

¹ Décision du collège de la HAS du 16/06/2022 relatif à PADCEV. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - PADCEV \(enfortumab vedotin\) - Carcinome urothélial \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/autorisation-de-marche/autorisation-de-marche-precoc/padcev-enfortumab-vedotin-carcinome-urothelial)

Parmi ces demandes, 194 ont été approuvées et 1 a été refusée pour le motif suivant : le patient n'avait pas reçu de chimiothérapie antérieure à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmé-1 (PD-L1), comme l'exige les critères d'éligibilité.

Aucune donnée de durée médiane d'exposition n'a été transmise.

Aucune fiche de demande d'arrêt définitif n'a été reçue durant la période de référence de ce rapport.

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales et médicales des patients porte sur un total de 194 patients et pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été autorisée.

Au total,

- La majorité des patients est de sexe masculin (n = 149, 76,8%),
- L'âge médian est de 70 ans (35 à 88 ans),
- Le poids médian est de 70 kg (38,0 à 118,0kg),
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients est de 24.51±4.45. La répartition des patients selon les classes d'IMC montre que 94 patients (48,5%) ont un IMC normal, 67 (34,5%) sont en surpoids et 20 (10,3%) sont obèses,
- La répartition du score ECOG : score ECOG de 0 (17,5%), 1 (65,5%), 2 (16,5%) et 3 (0,5%).

Caractéristiques de la maladie

Parmi ces 194 patients :

- La majorité des patients étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique (n = 188, 96,9%) et quelques patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé (n = 6, 3,1%),
- Le délai médian (min-max) entre la date du diagnostic du cancer urothéliale métastatique ou localement avancé et la date de demande d'accès au traitement varie en fonction du stade de la maladie est de 17,81 mois (1,0 – 101,7 mois) pour 192 patients,
- L'intégralité des patients avaient reçu un traitement par sels de platine précédemment dont 53,1% (n = 103) à base de carboplatine, 44,8% (n = 87) à base de cisplatine et enfin 2,1% (n = 4) avaient reçu les deux types de chimiothérapie,
- De plus, l'ensemble des patients avaient reçu une immunothérapie, 49,0% (n = 95) par avélu-mab et 47,4% (n = 92) par pembrolizumab et enfin 3,6% (n = 7) avec un autre traitement.

Caractéristiques des prescripteurs

Les 81 prescripteurs de PADCEV (enfortumab vedotin) sont répartis dans 80 centres en France, dans le cadre de cet accès précoce.

Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissements dans cet accès précoce ont été l'île de France (16 centres) suivies de la Provence-Alpes-Côte d'Azur (10 hôpitaux). A l'inverse, les régions les moins représentées sont le centre-Val de Loire (2), et la Bourgogne-Franche-Comté (3).

Conditions d'utilisation du médicament

Sur la période observée la majorité (93,8%) des patients ont eu une dose de 1,25mg/kg, 2,6% une dose de 1,0mg/kg et 2,1% une injection de 125mg. Il est à noter que pour deux patients l'information est manquante.

A ce jour nous ne disposons pas encore des données relatives aux traitements concomitants prescrits durant la période d'observation (en cours d'analyse par le laboratoire).

Arrêt de traitement (temporaire ou définitif) :

Sur la période concernée, aucun formulaire d'interruption de traitement n'a été reçu.

Données nationales de pharmacovigilance

Sept cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur cette périodicité. Il s'agit de :

- 4 cas graves comprenant 4 événements indésirables (EI) :
 - 2 EIs inattendus d'hypercalcémie maligne ayant conduit à l'arrêt du traitement.
 - 1 EI attendu de pemphigoïde bulleuse.
 - 1 EI attendu d'éruption maculo-papulaire ayant entraîné l'arrêt temporaire du traitement. Le traitement a ensuite été repris à une dose diminuée.
- Un patient est décédé en raison d'une aggravation de la fonction rénale non liée à l'enfortumab vedotin selon le médecin traitant. Bien que le patient ait subi une aggravation de la fonction rénale (jugée non liée au traitement), celui-ci a été sujet à une pemphigoïde bulleuse liée à PADCEV (enfortumab vedotin) en cours de résolution au moment du décès (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Données concernant le patient décédé (n=1)

Âge (années)	Genre	Cause du décès	Chronologie avec le traitement	Causalité (Rapporté par le médecin traitant)	Numéro de dossier de pharmacovigilance
62	Homme	Aggravation de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë avec augmentation de la créatinine).	Date de début du Padcev : 27 juillet 2022 Date de début de l'événement : 15 août 2022	Non lié	2022US031627

Des informations complémentaires sur ces cas de pharmacovigilance sont décrits dans la partie 5.5.3.

Conclusion

Depuis le début de la commercialisation de PADCEV (enfortumab vedotin) dans le cadre de l'accès précoce post-AMM (8 juillet 2022) et au cours de la période concernée (jusqu'au 7 septembre 2022), PADCEV (enfortumab vedotin) en monothérapie a été prescrit dans l'indication concernée conformément au mode d'administration et la contre-indication énoncée dans le Résumé des caractéristiques du produit et en conformité avec les critères d'éligibilité du PUT-RD.

Sur l'ensemble des 195 patients, un patient n'a pas été autorisé à participer à la suite du fait qu'il ne répondait pas aux critères d'éligibilité du PUT-RD.

Un total de 4 événements indésirables (EI) graves de tolérance ont été détectés. On observe 4 EI graves, 2 cas de toxicité cutanée connue et définie dans le profil de sécurité de PADCEV (enfortumab vedotin) (pemphigoïde bulleuse et éruption maculo-papulaire). Par ailleurs, 2 EI concernent une hypercalcémie maligne non documentée dans le RCP, un patient s'est rétabli quant à l'information n'est pas disponible.

5. 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 pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication.

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 16/06/2022).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 16/06/2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 16/06/2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

→ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 16/06/2022, la prise en charge n'a pas été modifiée.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 16/06/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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.

5.4 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 ou de sa sécurité.

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

5.5.1 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) reste 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).

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision en date du 16/06/2022, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance relative à l'analyse exploratoire du 30/07/2021 de l'étude EV-301 (étude de phase III versus les comparateurs cliniquement pertinents) :

5.5.2.1 Efficacité

Données issues de l'analyse exploratoire à 24 mois – gel de base du 30 juillet 2021 :

→ Critère de jugement principal : survie globale (FAS)

Pendant la phase d'extension, les patients du groupe chimiothérapie avaient la possibilité de recevoir l'enfortumab vedotin à la place de la chimiothérapie. Les résultats de cette analyse exploratoire ne tiennent pas compte des modifications du traitement de l'étude.

Cette analyse a suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale : après un temps de suivi moyen de 23,75 mois, la médiane de survie globale suggérée a été de 12,91 mois [IC95% : 11,01 – 14,92 mois] dans le groupe EV et de 8,94 mois [IC95% : 8,25 – 10,25 mois] dans le groupe chimiothérapie.

→ Critères de jugement secondaires évalué par l'investigateur avec gestion de la multiplicité des analyses par hiérarchisation

L'analyse exploratoire a suggéré les résultats suivants :

- Au total, 479 événements de SSP ont été rapportés (231 dans le groupe EV et 248 dans le groupe chimiothérapie). La SSP médiane a été de 5,55 mois [IC_{95%} : 5,32 – 6,28] dans le groupe EV et de 3,71 mois [IC_{95%} : 3,52 – 3,94] dans le groupe chimiothérapie.
- Le taux de réponse objective a été de 41,3 % (119/288) ; [IC_{95%} : 35,57 – 47,25] sous enfortumab vedotin et de 18,6 % (55/296) ; [IC_{95%} : 14,32 – 23,49] sous chimiothérapie.

- Le taux de contrôle de la maladie a été de 71,9 % (207/288) ; [IC_{95%} : 66,30 – 76,99] avec l'enfortumab vedotin et de 53,4 % (158/296) ; [IC_{95%} : 47,52 – 59,17] sous chimiothérapie.

5.5.2.2 Tolérance

Analyse exploratoire à 24 mois de suivi – gel de base du 30 juillet 2021

À la date du 30 juillet 2021, la durée médiane (min-max) du traitement était de 4,99 mois (0,5 – 29,9 mois) pour le groupe EV et 3,45 mois (0,2 -26,4 mois) pour le groupe chimiothérapie. Un arrêt définitif de traitement suite à la survenue d'un EI a été rapporté chez 56 patients (18,9%) dans le groupe EV et 54 patients (18,6%) dans le groupe chimiothérapie. La principale cause d'arrêt de traitement était la neuropathie périphérique sensorielle (3,7% dans le groupe EV versus 2,4% dans le groupe chimiothérapie).

Au total, la fréquence des événements indésirables sous traitement (EI), des EI graves (EIG), des EI de grade ≥ 3 a été globalement comparable entre les deux groupes.

Tableau 2 : Résumé des événements indésirables et des décès

	EV N=296	Chimiothérapie N=291
Événements indésirables (EI), n (%)	290 (98,0)	288 (99,0)
Événements indésirables graves (EIG), n (%)	142 (48,0)	132 (45,4)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	56 (18,9)	54 (18,6)
EI de grade ≥ 3 , n (%)	215 (72,6)	196 (67,4)
EI ayant entraîné une interruption du traitement, n (%)	187 (63,2)	89 (30,6)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	21 (7,1)	16 (5,5)
Décès, n (%)	203 (68,6)	229 (78,7)

Au total, 72,6% (215/296) ont rapporté au moins un EI de grade ≥ 3 dans le groupe EV versus 67,4% (196/291) dans le groupe chimiothérapie. Dans le groupe EV, les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans l'un des bras) ont été les éruptions maculopapuleuses (7,4% vs. 0% dans le groupe chimiothérapie), la fatigue (7,1% vs. 4,8%), l'hyperglycémie (7,1% vs. 1,0%), la diminution du nombre de neutrophiles (7,1% vs. 15,5%), l'anémie (6,4% vs. 12%), la perte d'appétit (5,4% vs. 2,4%) et la neuropathie périphérique sensorielle (5,1% vs. 2,1%).

Les EIG les plus fréquents dans le groupe EV ont été la lésion rénale aiguë (6,8% vs. 2,4% dans le groupe chimiothérapie), une infection bactérienne du tractus urinaire (4,4% vs. 1,0%), une progression tumorale maligne (4,1% vs. 2,1%) et une pneumonie (4,1% vs. 2,4%). Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait de neutropénie fébrile (5,5% vs. 1,4% dans le groupe EV).

Au total, 203 patients (68,6%) du groupe EV et 229 patients (78,7%) du groupe chimiothérapie étaient décédés. La principale cause rapportée du décès a été la progression de la maladie dans les deux groupes. Parmi ces patients, dans le groupe EV, 21 patients (7,1%) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 7 décès (2,4%) considérés liés au traitement selon l'investigateur. Dans le groupe chimiothérapie, 16 patients (5,5%) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 3 décès (1,0%) considérés liés au traitement selon l'investigateur. Les causes de décès considérées liés au traitement ont été :

- Dans le groupe EV, il s'agissait d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) pour 2 patients, d'une pneumonie pour 1 patient, d'un dysfonctionnement hépatique pour 1 patient, d'une hyperglycémie pour 1 patient, d'un abcès pelvien pour 1 patient et d'un choc septique pour 1 patient.

- Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait d'un sepsis neutropénique pour 1 patient, d'une pancytopenie pour 1 patient et d'un sepsis pour 1 patient.

Il convient de préciser que parmi les cas de SDMVs dans le groupe EV, un patient a eu une éruption cutanée bulleuse qui se diffusait au niveau des extrémités supérieures et inférieures. Dans le second cas de SDMVs, le patient avait un antécédant diabète du type 1, le SDMVs a été considéré par l'investigateur comme secondaire à une détérioration aiguë de la fonction rénale et à une l'hyperglycémie.

Le résumé des événements d'intérêt spécifique est présenté dans le Tableau 3. La majorité des EI d'intérêt spécifique a été d'intensité faible à modérée.

Tableau 3 : Résumé des événements indésirables d'intérêt spécifique

Événements indésirables	enfortumab vedotin (n=296)	Chimiothérapie (n=291)
Réactions liées à l'injection		
Total	28 (9,5)	18 (6,2)
≥ Grade 3	4 (1,4)	0
Sécheresse oculaire		
Total	74 (25,0)	17 (5,8)
≥ Grade 3	2 (0,7)	1 (0,3)
Trouble de la cornée		
Total	3 (1,0)	1 (0,3)
≥ Grade 3	0	0
Vision floue		
Total	20 (6,8)	7 (2,4)
≥ Grade 3	0	1 (0,3)
Réactions cutanées		
Total	163 (55,1)	58 (19,9)
≥ Grade 3	44 (14,8)	2 (0,7)
Hyperglycémies		
Total	35 (11,8)	9 (3,1)
≥ Grade 3	21 (7,1)	4 (1,4)
Neuropathies périphériques		
Total	153 (51,7)	103 (35,4)
≥ Grade 3	22 (7,4)	9 (3,1)

5.5.3 Données complémentaires de pharmacovigilance depuis la date de l'autorisation d'accès précoce post-AMM

Dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers, des nouveaux cas de pharmacovigilance ont été notifiés depuis la date de l'autorisation d'accès précoce post-AMM, le 16/06/2022.

Selon le laboratoire, 14 nouveaux cas ont été transmis sur la période entre le 1^{er} juin 2022 et le 31 août 2022 **dont 5 cas après la date d'octroi de l'accès précoce post-AMM.**

- Deux cas qualifiés de grave avec la survenue d'hypercalcémie chez des patients de 47 et 59 ans traités par EV pour un carcinome de la vessie métastatique. Selon le CRPV de Poitiers, l'effet était inattendu, les localisations des métastases ne sont pas précisées et une étiologie non médicamenteuse n'est pas exclue.
- Un cas qualifié de grave rapportant la survenue d'une hypokaliémie chez un patient traité également par pembrolizumab. Selon le CRPV, l'effet était inattendu et les hypokaliémies sont des effets rapportés avec le pembrolizumab.
- Un cas qualifié de non grave rapportant un zona.
- **Un cas d'atteinte cutanée qualifié de grave par le laboratoire et non grave par le notificateur**, à type d'éruption maculopapuleuse grade 2/3 survenue chez une femme de 77 ans à J+7 d'un C1J8 d'EV. L'évolution n'est pas connue à ce jour et le traitement par EV a été arrêté.

Les 9 autres cas reçus concernent des effets survenus antérieurement au 16/06/2022 et décrivent des cas de progression de la pathologie cancéreuse (n=4), des cas de neuropathies périphériques (n=4, effet attendu), un cas de neutropénie (effet attendu).

Selon une requête qui a été effectuée dans l'application nationale de pharmacovigilance (ANPV) transmise par l'ANSM, 3 cas nouveaux avec des dates de survenue d'effets à partir du 16/06/2022.

- Deux cas qualifiés de grave avec la survenue d'hypercalcémie chez des patients de 47 et 59 ans traités par EV pour un carcinome de la vessie métastatique. Il s'agissait des mêmes cas transmis par le laboratoire, cités ci-dessus. Ces cas sont en cours de documentation par le CRPV.

Un cas d'atteinte cutanée bulleuse associée à une défaillance multiviscérale. Il s'agit d'un patient de 62 ans traité en 4ème ligne par EV pour un carcinome urothélial métastatique (ganglions, poumons, os). Le soir du C1J15, apparition de bulles sans signe de gravité motivant un traitement local. Le patient est décédé en raison d'une aggravation de la fonction rénale. Selon le CRPV, le cas décrit une atteinte cutanée bulleuse associée à une défaillance multiviscérale chez un patient polymorbide (hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique). **La chronologie d'apparition ne permet pas d'écarter le rôle de l'EV dans la survenue du décès.** Les cas d'atteintes cutanées sévères décrits dans la littérature rapportent également des défaillances multiviscérales associées à des atteintes cutanées parfois mineures². Toutefois, l'IRA peut aussi être attribuée à l'évolution du cancer.

Au total, sur les 194 patients ayant été traités par PADCEV dans le cadre de l'accès précoce post-AMM, deux cas graves d'atteinte cutanée ont été rapportés. Parmi ces deux cas, un patient est décédé en raison d'une aggravation de la fonction rénale. Il n'a pas été rapporté d'issue fatale pour ces toxicités cutanées mais un des cas est en cours de réévaluation par le CRPV dans l'attente d'une requalification de la gravité.

L'obtention de l'AMM a permis l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance, motivée par les cas sévères d'atteintes cutanées observés au cours de l'accès compassionnel, pour surveiller l'ensemble du profil de risque d'enfortumab vedotin. **Un premier rapport analysant les données de pharmacovigilance jusqu'au 31/12/2022 est attendu pour fin avril 2023.**

² Viscuse PV et al. Case Report: Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Case Series on the Clinical and Histopathologic Spectrum of Adverse Cutaneous Reactions From Fatal Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis to Dermal Hypersensitivity Reaction. Front Oncol. 2021 Mar 4;11:621591. doi: 10.3389/fonc.2021.621591..

Par ailleurs, un signal européen concernant la survenue de pneumopathie interstitielle est actuellement en cours d'investigation. Il a été demandé au laboratoire de soumettre une revue cumulative des cas de pneumopathie interstitielle rapportés avec EV dans le prochain PSUR.

5.5.4 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 04 novembre 2021, aucune nouvelle étude dans le cancer du sein n'a été débutée par le laboratoire.

5.5.5 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de gain de 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
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, PADCEV (enfortumab vedotin) demeure présumé innovant.

6. 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.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ➔ PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication considérée, reste susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 17 octobre 2022 Date d'examen et d'adoption : 30/11/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
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
Exploitant et le cas échéant mandataire	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 (enfortumab vedotin)

PADCEV 20 mg et 30 mg, 30 novembre 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr