
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [Padcev – enfortumab vedotin]

Rapport n° [2] Période du [08 septembre 2022] au [07 novembre 2022]

1- Introduction

Le 16 juin 2022 la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament Padcev, 20mg 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.

L'accès précoce a été officiellement ouvert le 08 juillet 2022. La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 13 juillet 2022.

Padcev a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne le 13 avril 2022 via une procédure centralisée.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients (Rapport#2, période du 08 septembre 2022 au 07 novembre 2022)

Entre le 08 septembre 2022 et le 07 novembre 2022, un total de 232 fiches de demandes d'accès au traitement a été reçu sur la plateforme MyAccess Program System et revu selon les critères d'éligibilité définis dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD). La quasi-totalité des patients enregistrés dans l'accès précoce a été approuvée (n=230). Deux demandes d'accès au traitement ont été refusées. [voir tableau 1]

Neuf fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System. [voir tableau 2].

Les raisons d'arrêt définitif du traitement, telles que rapportées dans le système, comprenaient : décès (n=5), souhait du patient d'arrêter le traitement (n=2), progression de la maladie (n=1), et effet indésirable (n=1) rapporté aux autorités de santé françaises. [Voir tableau 2].

Suivi des patients (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 novembre 2022)

Depuis l'ouverture de l'accès précoce le 08 juillet 2022, un total de 427 demandes d'accès au traitement a été reçu sur la plateforme MyAccess Program System et revu selon les critères

d'éligibilité définis dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD). Trois demandes d'accès au traitement ont été refusées car les patients ne répondaient pas aux critères d'éligibilité du PUT-RD [voir tableau 1].

Neuf (9) fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System [voir tableau 2].

Tableau 1 : Statut du patient dans l'accès précoce

Statut du patient	Nombre de patients (N) Rapport#2	Nombre de patients (N) Cumulatif
Approuvé	230	424
Non approuvé	2	3
Total	232	427

Tableau 2 : Raisons d'arrêt définitif de traitement telles que rapportées dans les fiches d'arrêt définitif de traitement dans le système MyAccess Program

Raisons d'arrêt définitifs de traitement	Nombre de patients (N) Rapport#2	Nombre de patients (N) Cumulatif
Décès	5	5
Souhait du patient d'arrêter le traitement	2	2
Progression de la maladie	1	1
Effet indésirable	1	1
Total	9	9

Tableau 3: Caractéristiques des arrêts définitifs de traitement pour cause de décès tels que renseignés via les fiches d'arrêt définitif de traitement dans le système MyAccess Program au 07 Novembre 2022

Age (ans)	Sexe	Cause (Rapportée par le médecin prescripteur)
51*	Homme	Décès dû à la progression de la maladie*
69	Homme	Décès dû à la progression de la maladie
55	Homme	Décès : autre raison non rapportée

77	Homme	Décès : autre raison (cause inconnue, retrouvé décédé à son domicile)
69	Homme	Décès dû à la progression de la maladie
80	Homme	Décès : autre raison (accident vasculaire cérébral)

* Pour ce patient, le médecin a renseigné « Progression de la maladie » dans le champ : « Raison d'arrêt définitif du traitement ». Cependant le médecin a également renseigné le champ « Caractéristiques des arrêts définitifs de traitement pour cause de décès ». Ce patient a donc été décrit dans le tableau 3 (*Caractéristiques des arrêts définitifs de traitement pour cause de décès rapportés dans le système MyAccess Program*) et n'est pas décrit en tant que décès dans le Tableau 2 « Nombre d'arrêts définitifs de traitement pour cause de décès n=5 » mais en tant que progression de la maladie (n=1).

Caractéristiques générales des patients (Rapport#2, période du 08 septembre 2022 au 07 novembre 2022).

Sur les 230 patients approuvés, 178 étaient des hommes et 52 des femmes (ratio : 3,42). L'âge médian était de 70 ans (37 -87 ans) et le poids médian de 72,0 kg (40,0 - 170,0 kg). La majorité des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (73,5 %) [voir tableau 4].

Caractéristiques générales des patients (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 novembre 2022)

Sur les 424 patients approuvés, 328 étaient des hommes et 96 des femmes (ratio : 3,42). L'âge médian était de 70 ans (35 - 88 ans) et le poids médian de 71,0 kg (38,0 - 170,0 kg). La majorité des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (69,8 %) [voir tableau 4].

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'accès précoce

Variable	Catégorie/ Statistique	Enfortumab vedotin (n = 194) Rapport#2	Enfortumab vedotin (n = 194) Cumulatif
Sexe, n (%)	Homme	178 (77,4%)	328 (77,4%)
	Femme	52 (22,6%)	96 (22,6%)
	Ratio	3,42	3,42
Age (ans)	n	230	424
	Moyenne	68,7	69,1
	SD	9,6	9,8
	Min	37	35
	Médiane	70,0	70,0
	Max	87	88
Age Groupe (ans), n (%)	< 65	56 (24,3%)	101 (23,8%)
	≥ 65 to < 75	113 (49,1%)	194 (45,8%)
	≥ 75	61 (26,5%)	129 (30,4%)
Poids (kg)	n	230	424
	Moyenne	72,66	72,41
	SD	16,18	15,44
	Min	40,0	38,0
	Médiane	72,0	71,00
	Max	170,0	170,0
Score ECOG	0	38 (16,5%)	72 (17,0%)
	1	169 (73,5%)	296 (69,8%)
	2	21 (9,1%)	53 (12,5%)
	3	2 (,5%)	3 (0,7%)
	4	0 (0%)	0 (0%)

SD : Standard Deviation (écart type)

Caractéristiques de la maladie (Rapport#2, période du 08 septembre 2022 au 07 novembre 2022)

Sur les 230 patients, 224 (97,4 %) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 6 (2,6 %) patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé [voir tableau 5].

Caractéristiques de la maladie (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 novembre 2022)

Sur les 424 patients, 412 (97,2%) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 12 (2,8 %) patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé [voir tableau 5].

Tableau 5 : Caractéristiques de la maladie

Variable	Catégorie/ Statistique	Enfortumab Vedotin Rapport#2 (n = 194)	Enfortumab vedotin Cumulatif (n = 194)
Cancer urothélial localement avancé	Oui	6 (2,6%)	12 (2,8%)
Cancer urothélial métastatique	Oui	224 (97,4%)	412 (97,2%)
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1	Oui	230 (100,0%)	424 (100,0%)
	Non	0 (0%)	0 (0%)
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine	Oui	230 (100,0%)	424 (100,0%)
	Non	0 (0%)	0 (0%)

Caractéristiques des prescripteurs (Rapport#2, période du 08 septembre 2022 au 07 novembre 2022)

Au total, 107 centres et 109 médecins ont eu des patients approuvés dans l'accès précoce. L'Ile-de-France est la région qui a enregistré le plus de patients (n=19 centres ; 17,76%).

Caractéristiques des prescripteurs (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 novembre 2022)

Au total, 141 centres et 143 médecins ont eu des patients approuvés dans l'accès précoce. L'Ile-de-France est la région qui a enregistré le plus de patients (n=25 centres ; 17,73%).

Conclusions sur la population (Rapport#2, période du 08 septembre 2022 au 07 novembre 2022)

La quasi-totalité des patients enregistrés dans l'accès précoce durant la période de référence de ce deuxième rapport (n=230 ; 99,1 %) a été approuvée et répondait aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Un 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 programmée-1 (PD-L1), comme l'exigent les critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD, l'autre patient a développé des métastases cérébrales et selon l'avis du médecin prescripteur n'était plus éligible à l'accès précoce.

Conclusions sur la population (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 novembre 2022)

La quasi-totalité des patients enregistrés dans l'accès précoce (n=424 ; 99,3 %) durant la période de référence de ce deuxième rapport a été approuvée et répondait aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Trois demandes d'accès au traitement (0,7%) ont été refusées. Deux patients n'avaient 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 programmée-1 (PD-L1), comme l'exigent les critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD, l'autre patient a développé des métastases cérébrales et selon l'avis du médecin prescripteur n'était plus éligible à l'accès précoce.

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose recommandée d'enfortumab vedotin est de 1,25 mg/kg (jusqu'à un maximum de 125 mg pour les patients ≥ 100 kg) administrée par perfusion IV pendant 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, jusqu'à ce qu'un des critères d'arrêt (survenue d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement, progression de la maladie, effet thérapeutique insatisfaisant, décès, décision du patient d'arrêter le traitement, patient perdu de vue ou ne répondant plus aux critères d'éligibilité) soit rempli.

c. Données d'efficacité

Les variables d'efficacité ne sont pas saisies dans le PUT-RD ou collectées dans le cadre de l'accès précoce de Padcev, et ne sont donc pas résumées dans ce rapport. Au cours de la période de référence 08 septembre 2022 - 07 novembre 2022, 9 fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues.

d. Données de qualité de vie

Il n'y a pas de variable de qualité de vie collecté au cours de l'accès précoce de Padcev.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Rapport#2, période du 08 Septembre 2022 au 07 Novembre 2022

Au cours de la période considérée (08 septembre 2022 au 07 novembre 2022), 230 patients ont été éligibles à l'inclusion dans l'accès précoce et 15 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 15 patients.

Ces 15 cas comprennent :

- 12 cas initiaux : 7 graves et 5 non graves dont 2 cas de situation spéciale sans effet indésirable (EI).
- 3 notifications de suivi de cas graves initialement reçus sur la période précédente.

Ces 15 cas comprennent 21 EIs et sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Classification des effets indésirables par System Organ Class (SOC) et Preferred Term (PT)

	Number of Serious Adverse Reactions		Number of Non-Serious Adverse Reactions		Total Number of Adverse Reactions	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Blood and lymphatic system disorders	1	0	0	0	1	0
Anaemia	1	0	0	0	1	0
Endocrine disorders	0	2	0	0	0	2
Hypercalcaemia of malignancy	0	2	0	0	0	2
Eye disorders	0	0	0	1	0	1
Eye irritation	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	1	1	0	0	1	1
Diarrhoea	1	0	0	0	1	0
Gastrointestinal pain	0	1	0	0	0	1
General disorders and administration site conditions	0	0	1	1	1	1
Chills	0	0	0	1	0	1
Fatigue	0	0	1	0	1	0
Immune system disorders	0	1	0	0	0	1
Drug hypersensitivity	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations	0	1	0	0	0	1
Herpes zoster	0	1	0	0	0	1
Metabolism and nutrition disorders	2	0	0	0	2	0
Diabetic metabolic decompensation	2	0	0	0	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	1	0	1
Back pain	0	0	0	1	0	1
Psychiatric disorders	0	0	0	1	0	1
Confusional state	0	0	0	1	0	1
Renal and urinary disorders	0	1	0	0	0	1

Acute kidney injury	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	1	1	1	4	2
Eczema	1	0	0	0	1	0
Pemphigus	0	1	0	0	0	1
Rash	1	0	0	0	1	0
Skin toxicity	0	0	0	1	0	1
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	0	0	1	0	1	0
Toxic skin eruption	1	0	0	0	1	0
Grand Total	7	7	2	5	9	12

Parmi les 12 cas initiaux rapportés sur la période :

- Les Els ayant entraîné une réduction de dose sont présentés ci-dessous :
 - o 1 El grave inattendu de zona
 - o 1 El non grave attendu de SDRIFE (*Symmetrical Drug related Intertriginous and Flexural Exanthema*)
- Les Els ayant entraîné un arrêt définitif sont présentés ci-dessous :
 - o 1 El non grave inattendu de toxicité cutanée (éruption érythémateuse, prurit)
 - o 1 El grave attendu de décompensation diabétique
 - o 1 El grave attendu de toxicité cutanée (toxidermie)
 - o 1 El grave inattendu d'hypersensibilité
 - o 1 El grave attendu d'éruption cutanée
 - o 1 El grave inattendu d'insuffisance rénale aiguë
 - o 1 El attendu d'anémie
 - o 1 El grave attendu eczéma
 - o 1 El grave attendu de diarrhée
 - o 1 El grave inattendu de douleur gastro intestinale

Parmi les 3 notifications de suivi de cas graves

- Les Els ayant conduit à l'arrêt du traitement sont présentés ci-dessous :
 - o 2 Els inattendus d'hypercalcémie maligne.
 - o 1 El inattendu de Pemphigus. A noter : le patient est décédé suite à une aggravation de son insuffisance rénale (non relié à Padcev).

Aucun cas relié d'issue fatale n'a été rapporté à la pharmacovigilance sur la période du rapport n°2.

Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 novembre 2022

En cumulatif depuis le début de l'accès précoce, 424 patients ont été éligibles à l'inclusion dans l'accès précoce et 19 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 19 patients.

Ces 19 cas comprennent :

- 11 cas graves
- 8 cas non graves incluant 5 cas de situation spéciale

Ces 19 cas comprennent 22 EIs et sont présentés ci-dessous dans le tableau 7.

Tableau 7 : Classification des effets indésirables par System Organ Class (SOC) et Preferred Term (PT)

SOC Preferred Term	Number of Serious Adverse Reactions		Number of Non-Serious Adverse Reactions		Total Number of Adverse Reactions	
	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Blood and lymphatic system disorders	1	0	0	0	1	0
Anaemia	1	0	0	0	1	0
Endocrine disorders	0	2	0	0	0	2
Hypercalcaemia of malignancy	0	2	0	0	0	2
Eye disorders	0	0	0	1	0	1
Eye irritation	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	1	1	0	0	1	1
Diarrhoea	1	0	0	0	1	0
Gastrointestinal pain	0	1	0	0	0	1
General disorders and administration site conditions	0	0	1	1	1	1
Chills	0	0	0	1	0	1
Fatigue	0	0	1	0	1	0
Immune system disorders	0	1	0	0	0	1
Drug hypersensitivity	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations	0	1	0	0	0	1
Herpes zoster	0	1	0	0	0	1
Metabolism and nutrition disorders	2	0	0	0	2	0
Diabetic metabolic decompensation	2	0	0	0	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	1	0	1
Back pain	0	0	0	1	0	1
Psychiatric disorders	0	0	0	1	0	1
Confusional state	0	0	0	1	0	1
Renal and urinary disorders	0	1	0	0	0	1
Acute kidney injury	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	1	1	1	5	2
Eczema	1	0	0	0	1	0
Pemphigus	0	1	0	0	0	1
Rash	1	0	0	0	1	0
Rash maculo-papular	1	0	0	0	1	0
Skin toxicity	0	0	0	1	0	1
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	0	0	1	0	1	0
Toxic skin eruption	1	0	0	0	1	0
Grand Total	8	7	2	5	10	12

Aucun cas relié d'issue fatale n'a été rapporté à la pharmacovigilance depuis le début de l'accès précoce. Un décès lié à une aggravation de l'insuffisance rénale (non relié à Padcev) a été rapporté à la pharmacovigilance.

3- Conclusion

Conclusion (Rapport#2, période du 08 septembre 2022 au 07 novembre 2022)

Au cours de la période de référence de ce rapport, 232 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues et validées en conformité avec les critères d'éligibilité du PUT-RD. La quasi-totalité des patients enregistrés dans l'accès précoce (n=230 ; 99,1 %) a été approuvée et répondait aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Deux demandes d'accès au traitement (0,9 %) ont été refusées.

Neuf arrêts définitifs de traitement ont été rapportés dans le système MyAccess Program. Les raisons d'arrêt définitif du traitement, telles que rapportées dans le système, comprenaient : décès (n=5), souhait du patient d'arrêter le traitement (n=2), progression de la maladie (n=1), et effet indésirable (n=1) rapporté aux autorités de santé françaises. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans le cadre de cet accès précoce et les données de sécurité sont cohérentes avec le profil de sécurité connu de Padcev. Le rapport bénéfice / risque de Padcev reste inchangé.

Conclusion (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 novembre 2022)

Depuis le début de l'accès précoce, 427 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues et validées en conformité avec les critères d'éligibilité du PUT-RD. La quasi-totalité des patients enregistrés dans l'accès précoce (n=424 ; 99,3 %) a été approuvée et répondait aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Trois demandes d'accès au traitement (0,7 %) ont été refusées.

Neuf arrêts définitifs de traitement ont été rapportés dans le système MyAccess Program. Les raisons d'arrêt définitif du traitement, telles que rapportées dans le système, comprenaient : décès (n=5), souhait du patient d'arrêter le traitement (n=2), progression de la maladie (n=1), et effet indésirable (n=1) rapporté aux autorités de santé françaises.

Un cas de décès a été directement rapporté à la pharmacovigilance (aggravation de la fonction rénale) évalué non relié à Padcev et initialement rapporté dans le rapport N°1.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans le cadre de cet accès précoce et les données de sécurité sont cohérentes avec le profil de sécurité connu de Padcev. Le rapport bénéfice / risque de Padcev reste inchangé.