

Décision n°2023.0452/DC/SEM du 30 novembre 2023 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 30 novembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0467 du 8 décembre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTELLAS PHARMA reçue le 8 septembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 18 septembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 novembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 8 décembre 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 par intérim est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 30 novembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

enfortumab vedotin

PADCEV 20mg et 30mg,

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Cancer urothélial
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de PADCEV (enfortumab vedotin) 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
3.3	Données complémentaires de pharmacovigilance depuis la date de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM	8
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	10
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	10
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	11
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.5	Recommandations	11
6.	Annexe	13

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	PADCEV (L01FX13) 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
Laboratoire	Astellas Pharma
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM émise par le collège de la HAS le 16/06/2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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)» Elle a été renouvelée par la HAS en date du 8 décembre 2022 dans la même indication. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 07 décembre 2022, la CT a rendu un avis favorable¹ au remboursement dans la même indication, et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 13 avril 2022 – Date des rectificatifs et teneur : 26 avril 2023, mise à jour des rubriques 4.2 posologie et mode d'administration, 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables du RCP ainsi que des rubriques 2 et 4 de la notice pour l'ajout de l'effet indésirable liée au traitement 'pneumopathie inflammatoire/ pneumopathie interstitielle diffuse (PID)'. – Spécificités : PADCEV (enfortumab vedotin) fait l'objet d'un suivi renforcé avec un PGR – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

¹ Avis de la CT du 07 décembre 2022 relatif à PADCEV (enfortumab vedotin). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19842_PADCEV_PIC_INS_AvisDef_CT19842.pdf

	– ATU nominative : 07/05/2021 – Accès compassionnel : 13/07/2021 – 07/07/2022
Posologie dans l'indication évaluée	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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un conjugué anticorps-médicament (ADC) ciblant la nectine-4.
Mécanisme d'action	La nectine-4 est une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Ce médicament déstabilise le réseau de microtubules au sein de la cellule engendrant ainsi la mort cellulaire par apoptose. Toutefois, la nectine-4 n'est pas exprimée spécifiquement au niveau des cellules urothéliales cancéreuses mais se retrouvent au niveau de l'épiderme et l'épithélium des glandes sudoripares et des follicules pileux.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : - En Europe, PADCEV (enfortumab vedotin) est pris en charge en Allemagne, en Suisse, Pays-bas, Autriche, Suède, Belgique, Luxembourg, Finlande, Italie et Slovénie. - Aux Etats-Unis, PADCEV (enfortumab vedotin) a fait l'objet d'une procédure accélérée par la FDA (US Food & Drug Administration) sur la base de l'étude de phase II EV-201, ayant donné lieu à une AMM le 18 décembre 2019. Le libellé de l'AMM est similaire mais précise également que les patients « ne doivent pas éligibles à une chimiothérapie contenant du cisplatine et ont déjà reçu une ou plusieurs lignes de traitement antérieures ».
Autre indication de l'AMM	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 22 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis la dernière décision de la HAS en date du 30/11/2022².

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la 2^{ème} période de l'AP, période du 08/11/2022 au 08/08/2023 (date de gel de base) :

- Rapport de synthèse #3 : 08 novembre 2022 au 07 avril 2023 ;
- Rapport de synthèse #4 : 08 avril 2023 au 08 août 2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de PADCEV (enfortumab vedotin) est estimée à environ 3 334 patients par an.
Nombre de patients ayant complétés (cumulé)	– La fiche de demande : 1380 patients (dont 954 sur la 2^{ème} période de l'AP) – La fiche d'initiation : 1373 patients ont été acceptés pour recevoir le traitement dans le cadre de l'accès précoce (dont 950 sur la 2^{ème} période de l'AP)
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Une fiche d'arrêt a été complétée pour 431 patients pendant l'ensemble de la période d'autorisation d'accès précoce.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur l'ensemble de la période d'autorisation d'accès précoce, les caractéristiques des 1 373 patients pour lesquels une demande d'accès a été autorisée sont les suivantes :

- **Caractéristiques démographiques** : Il s'agissait principalement de patients de sexe masculin (n = 1062, 77,3%) avec un âge médian de 71 ans et dont le poids médian était de 72 kg. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de $24,81 \text{ kg/m}^2 \pm 4,50$. Le score de performance ECOG était de 0 pour 265 patients (19,3%), 1 pour 927 patients (67,5%), 2 pour 175 patients (12,7%), 3 pour 6 patients (0,4%).
- **Caractéristiques de la pathologie** : La majorité des patients étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique (n = 1343, 97,8%) et quelques patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé (n = 30, 2,2%). Le délai médian (min-max) entre la date du diagnostic du cancer urothélial métastatique ou localement avancé et la date de demande d'accès au traitement était de 14,67 mois (0 – 138,8 mois) pour 1 372 patients.
- **Traitements antérieurs ou concomitants** :
 - L'intégralité des patients avaient reçu précédemment un traitement par sels de platine dont 58,8% (n = 808) à base de carboplatine, 37,2% (n = 511) à base de cisplatine, 3,4% (n = 46) avaient reçu les deux types de sels de platine et pour 0,6% (n = 8) la chimiothérapie n'était pas connue.
 - De plus, l'ensemble des patients avaient reçu une immunothérapie, 57,7% (n = 792) par avélumab, 39,1% (n = 537) par pembrolizumab, 3% (n = 41) avec un autre traitement et enfin pour 0,2% (n = 3) un traitement non identifié.

² Décision du collège de la HAS du 08/12/2022 relatif à PADCEV. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/padcev_ap136_decision_et_avisct_renouvellement_aa.pdf

- 992 traitements concomitants étaient recensés pour un total de 717 patients. Les classes de médicaments les plus prescrits étaient les antithrombotiques (11,9%), les analgésiques opioïdes (10,3%) et les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (7,6%).
- **Caractéristiques des prescripteurs** : Les 237 prescripteurs étaient de PADCEV (enfortumab vedotin) étaient répartis sur 239 centres en France. Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissement dans cet accès précoce ont été l'île de France (37 centres) suivies de l'Auvergne-Rhône-Alpes (30 centres) et les Hauts-de-France (28 centres).

Conditions d'utilisation du médicament

Sur les 1 373 patients pour lesquels une demande d'accès a été acceptée :

- La **posologie d'instauration** de PADCEV (enfortumab vedotin) était de 1,25mg/kg pour 1 257 patients (91,6%), soit la posologie préconisée dans l'AMM. 72 patients (5,1%) ont eu une réduction de dose à 1,0 mg/kg pour 64 patients (4,6%) et à 0,75 mg/kg pour 6 patients (0,4%). La dose maximale d'une injection de 125 mg était administrée chez 26 patients (1,9%). Il est à noter que pour 18 patients l'information est manquante (1,3%).
- **Arrêts définitifs de traitement** : Sur l'ensemble de la période d'autorisation d'accès précoce, 431 patients (31,4%) avaient interrompu le traitement de façon définitive, les raisons étaient les suivantes : progression de la maladie (n = 251), décès (n = 73), toxicité cutanée (n = 20), EI liée au traitement sans toxicité cutanée (n = 18), souhait du patient d'interrompre le traitement (n = 8), effet thérapeutique insatisfaisant (n = 6), le patient ne répond plus aux critères d'éligibilité (n = 5). La raison était inconnue ou dite « autre » pour 49 patients (11,4%).

Sur la 2^{ème} période de l'autorisation d'accès précoce, un total de 88 arrêts définitifs liés à des décès a été identifié, l'information de la cause du décès était disponible pour 75 patients (85%). Parmi ces patients, la cause du décès était la progression de la maladie pour 62 patients, un EI lié au traitement pour 3 patients et l'altération de l'état général pour 3 patients.

Le délai médian entre l'instauration et l'interruption définitive (min – max) était de 123 jours (0 – 393 jours).

Aucune donnée d'efficacité, ni de qualité de vie n'a été recueillie dans le cadre du PUT-RD.

Profil de tolérance

L'analyse porte uniquement sur les effets indésirables (EI) suspectés d'être liés à PADCEV (enfortumab vedotin) selon le rapporteur.

Données cumulées de l'accès précoce

Sur l'ensemble de la période d'autorisation d'accès précoce, 150 cas de pharmacovigilance³ ont été rapportés. Le mode de recueil comprenait la fiche EI du laboratoire et le circuit d'un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Ils comptabilisaient :

- 207 EI graves
 - 115 EIs inattendus ont été rapportés. Les EI les plus fréquemment déclarés ont été l'augmentation du larmoiement, l'asthénie, l'inflammation des muqueuses, la fièvre, le diabète

³ Un 'cas de pharmacovigilance (PV)' était défini comme un rapport de sécurité individuel, valide ou non, notifié au PV, avec un ou plusieurs effets indésirables (c'est-à-dire un ou plusieurs événements indésirables liés évalués par le déclarant et/ou par Astellas) et/ou une ou plusieurs situations particulières. Des cas d'autorités sanitaires sont également inclus dans l'analyse (téléchargement L2A depuis Eudravigilance).

sucré, les lésions rénales aiguës, la kératose lichénoïde, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la toxicité cutanée et la nécrolyse épidermique toxique (NET).

- 92 EI attendus ont été rapportés. Les EI les plus fréquemment déclarés ont été l'anémie, la diarrhée, la nausée, des stomatites, la réduction de l'appétit, la décompensation métabolique diabétique, l'hyperglycémie, la neuropathie périphérique, la neuropathie sensorielle périphérique, la dermatite bulleuse, l'érythème, le prurit, l'éruption cutanée/ érythémateuse / maculopapuleuse, l'exfoliation de la peau et l'éruption cutanée toxique.
- 106 EI non graves

Parmi les patients inclus dans l'accès précoce, 77 patients ont présenté au moins un effet indésirable entraînant une modification de la dose. Au total, 190 EI ont causé une modification de l'administration du traitement : 172 EI ont conduit à l'arrêt définitif, 17 EI ont entraîné une réduction de la dose et un EI était à l'origine d'une augmentation de dose. Les EI ayant entraîné une modification de l'administration du traitement les plus fréquemment rapportés ($n \geq 3$) sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 1. Effets indésirables ayant entraînés une modification de l'administration du traitement les plus fréquemment rapportés ($n \geq 3$)

Effet indésirable	Arrêt définitif	Diminution de la dose
Neuropathie périphérique	9	3
Éruption cutanée	9	1
Toxicité cutanée	8	2
Eruption cutanée toxique	5	1
Eruption maculopapuleuse	4	1
Dermatite bulleuse	4	1
Prurit	4	0
Diarrhée	4	0
Nécrolyse épidermique toxique (NET)	4	0
Diminution de l'appétit	4	0
Asthénie	3	1
Lésion rénale aiguë	4	1
Anémie	3	0
Erythème	3	0
Fatigue	3	0
Pyrexie	3	0
Nausées	3	0
Xérose	3	0

Sur l'ensemble de la période d'autorisation d'accès précoce ($N = 1\,373$ exposés), 10 patients sont décédés à la suite d'un EI d'évolution fatal. Ils étaient : la nécrolyse épidermique toxique ($n = 5$), le syndrome de défaillance multiviscérale ($n=2$), la déficience rénale, l'urosepsis, l'aggravation de l'état général, l'occlusion de l'intestin grêle, la septicémie à *Escherichia*, l'agranulocytose, la neutropénie fébrile, l'insuffisance rénale, l'ulcération génitale, le choc septique, l'instabilité hémodynamique,

l'hémorragie cérébrale, la thrombocytopénie, l'encéphalopathie métabolique, l'ulcération buccale, l'inflammation des muqueuses (pour chacun des EI n=1). Pour 7 patients, les EI fatales ont inclus une toxicité d'ordre dermatologique.

Sur l'ensemble de la période d'autorisation d'accès précoce 6 patients ont présenté un EI mettant en jeu le pronostic vital. Ils étaient : le syndrome de Stevens-Johnson (n = 2), la stomatite, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la pression artérielle anormale, l'insuffisance respiratoire, le syndrome de libération de cytokines, la neutropénie, l'insuffisance rénale terminale, l'éruption maculopapuleuse, un test Escherichia positif, l'insuffisance médullaire, la septicémie, l'aplasie fébrile, la lésion cutanée, l'hypotension (pour chacun des EI n=1).

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

Données issues du CRPV

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 le 28/06/2023.

Cette spécialité pharmaceutique fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance couvrant la période de 13 avril 2022 au 31 décembre 2022. Sur la période de l'enquête (7,5 mois), 63 cas ont été analysés pour un total de 105 effets indésirables (EI), dont 55% d'EI graves. Le taux de notification d'EI était de 19 EI pour 100 patients traités (IC_{95%} 16 – 22). L'âge médian était de 71 ans (intervalle interquartile [62-75]) avec un sex ratio (H/F) de 2,6.

Selon le rapport de pharmacovigilance : « sur les 63 cas, 34 d'entre eux (54%) mentionnaient une atteinte cutanée, dont 44% étaient graves. Aucun décès en lien avec un EI cutané n'était retrouvé bien qu'un cas de réaction bulleuse suivie d'une défaillance multiviscérale est discutable. Les atteintes cutanées à type de nécrolyse épidermique toxique ont conduit initialement à évoquer un mécanisme immunoallergique, mais la fréquence élevée de ces atteintes ainsi que l'expression de la nectine-4 au niveau cutané sont plutôt en faveur d'un mécanisme toxique direct de l'EV. Toutefois, l'expression de cette toxicité doit être mieux caractérisée et les données de la littérature ainsi que 4 cas de décès déclarés aux CRPVs depuis la fin de période de l'enquête dans un contexte d'atteinte cutanée associée à des signes d'atteinte systémique (e.g. insuffisance rénale, neutropénie), imposent une vigilance sur ce point.

Le profil de sécurité de l'EV comprend également des neuropathies, des hyperglycémies/décompensation diabétiques, EI mentionnés dans le RCP de PADCEV (enfortumab vedotin). Aucun cas de pneumopathie interstitielle n'a été retrouvé sur la période bien que le signal a été confirmé au niveau européen en février 2023.

Cette première enquête de pharmacovigilance pour l'EV ne met pas en évidence de nouveau signal. Toutefois, les cas d'issue fatale associant atteintes cutanées et systémiques rapportées depuis la fin de la période de l'enquête font écho aux cas décrits dans la littérature et conduisent à être vigilant sur ce point. Dans ce contexte, le CRPV rapporteur demande la poursuite de l'enquête nationale avec la surveillance des effets graves et pour les EI cutanés des cas graves et non graves ».

Résumé des caractéristiques du produit

Suite au signalement dans l'avis de la CT du 07 décembre 2022, un signal de pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse a été évalué et confirmé au cours de la période du Rapport

#3. Les EI liées au traitement de 'pneumopathie inflammatoire/ pneumopathie interstitielle diffuse (PID)' ont été ajoutés au RCP Européen à travers la mise à jour des rubriques 4.2 posologie et mode d'administration, 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables du RCP ainsi qu'en rubriques 2 et 4 de la notice. Le RCP Européen a été approuvé en avril 2023, un tableau des principales modifications du RCP est fourni en Annexe.

Rapport périodique actualisé de sécurité

Le laboratoire a fourni le PBRR (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) couvrant la période du 18 décembre 2022 au 17 juin 2023. Aucun nouveau problème majeur de sécurité n'a été identifié à ce jour à partir des données post-commercialisation.

Les protocoles d'études cliniques ont été mis à jour afin d'inclure des recommandations concernant la prise en charge et la modification de la dose en cas de pneumopathie inflammatoire/ pneumopathie interstitielle due à l'enfortumab vedotin.

4. Discussion

PADCEV (enfortumab vedotin) en monothérapie est prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, le mode d'administration et les contre-indications énoncées dans le Résumé des caractéristiques du produit et en conformité avec les critères d'éligibilité du PUT-RD. Au total, sur les 1 373 patients autorisés pour être inclus dans l'AP, 207 EI graves ont été rapportés.

Les nouvelles données de tolérance ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance du PADCEV (enfortumab vedotin) précédemment établi. Elles étaient principalement une toxicité dermatologique (70 cas attendu, 30 cas inattendus), digestive (15 cas, 13 cas), neurologique (30 cas, 6 cas), hématologique (6 cas, 12 cas), métabolique (12 cas, 6 cas), rénale (0 cas, 14 cas), infectieuse (3 cas, 10 cas) et oculaire (2 cas, 10 cas).

Au total, 10 patients sont décédés suite à un EI sur 1 373 patients inclus dans le programme d'accès précoce (ayant une fiche d'instauration de traitement). Parmi ces patients, 7 patients soit 0,5% ont eu une toxicité cutanée menant au décès. **Ce signal de pharmacovigilance, connu depuis le programme d'accès compassionnel de cette spécialité, semble perdurer bien qu'en faible proportion, malgré de mesures spécifiques de communication et de minimisation des risques au travers du RCP, de la notice d'information patient et de la mise en place d'une carte patient.**

La Commission rappelle que conformément au RCP, « 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 grades ≤ 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). »

Le CRPV rapporteur indique que les cas d'issue fatale associant atteintes cutanées et systémiques rapportées depuis la fin de la période de l'enquête font écho aux cas décrits dans la littérature et conduisent à être vigilant sur ce point. Dans ce contexte, le CRPV rapporteur demande la poursuite de l'enquête nationale avec la surveillance des effets graves et pour les EI cutanés des cas graves et non graves.

Compte tenu de la toxicité cutanée, la Commission réitère ses préconisations sur une mise en place d'une collaboration oncologue et dermatologue pour définir la prise en charge la plus adaptée (comprenant notamment l'interruption du traitement dès l'apparition d'un premier signe de toxicité cutanée sous PADCEV (enfortumab vedotin)).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 08/12/2022²).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 08/12/2022²).

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

5.2 Absence de traitement approprié

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 08/12/2022², 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

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 de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 08/12/2022, 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 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 08/12/2022², 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 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

5.4.1 Plan de développement

Depuis l'avis de la CT en date du 07 décembre 2022¹, aucune nouvelle étude dans le cancer urothélial n'a été débutée par le laboratoire.

PADCEV 200 mg et 300 mg (enfortumab vedotin) est susceptible d'être innovant dans l'indication concernée dans la mesure où :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue ;
- Et malgré un profil de tolérance marqué par une toxicité dermatologique, digestive, neurologique, hématologique, métabolique, rénale, infectieuse et oculaire ;
- Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et il dispose d'un plan de développement adapté.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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-1 ».

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.

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

6. Annexe

Tableau 2. Modifications de RCP

RCP de l'AMM ou RCP de l'accès précoce (en date du 15/09/2022)			RCP de l'AMM en vigueur (en date du 21/08/2022)		
4.2 Posologie et mode d'administration Modifications de dose			4.2 Posologie et mode d'administration Modifications de dose		
Tableau 2. Interruption, réduction et arrêt de l'administration des doses chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique			Tableau 2. Interruption, réduction et arrêt de l'administration des doses chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique		
Effet indésirable	Sévérité*	Modification de dose*	Effet indésirable	Sévérité*	Modification de dose*
Réactions cutanées	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) ou lésions bulleuses	Suspendre immédiatement le traitement et consulter un spécialiste.	Réactions cutanées	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) ou lésions bulleuses	Suspendre immédiatement le traitement et consulter un spécialiste.
	SSJ ou NET confirmé(e) ; grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêter définitivement.		SSJ ou NET confirmé(e) ; grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêter définitivement.
	Grade 2 s'aggravant Grade 2 avec fièvre Grade 3	Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1 Envisager la consultation d'un spécialiste Reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 1)		Grade 2 s'aggravant Grade 2 avec fièvre Grade 3	Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1 Envisager la consultation d'un spécialiste Reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 1)
Hyperglycémie	Glycémie > 13,9 mmol/L (> 250 mg/dL)	Suspendre jusqu'à l'amélioration de la glycémie élevée à $\leq 13,9$ mmol/L (≤ 250 mg/dL) Reprendre le traitement à la même dose	Hyperglycémie	Glycémie > 13,9 mmol/L (> 250 mg/dL)	Suspendre jusqu'à l'amélioration de la glycémie élevée à $\leq 13,9$ mmol/L (≤ 250 mg/dL) Reprendre le traitement à la même dose

Neuropathie périphérique	Grade 2	Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1 À la première apparition, reprendre le traitement à la même dose En cas de réapparition, suspendre jusqu'à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un palier (voir Tableau 1)
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement.

*La toxicité a été classée selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 du National Cancer Institute (Institut national de cancérologie USA) (NCI-CTCAE v5.0), où le grade 1 correspond à léger, le grade 2 à modéré, le grade 3 à sévère et le grade 4 à menaçant la vie du patient

Pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse (PID)	Grade 2	Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1 , puis reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 1)
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement.
Neuropathie périphérique	Grade 2	Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1 À la première apparition, reprendre le traitement à la même dose En cas de réapparition, suspendre jusqu'à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un palier (voir Tableau 1)
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement.

*La toxicité a été classée selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 du National Cancer Institute (Institut national de cancérologie USA) (NCI-CTCAE v5.0), où le grade 1 correspond à léger, le grade 2 à modéré, le grade 3 à sévère et le grade 4 à menaçant la vie du patient

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pneumopathie inflammatoire/PID

Des pneumopathies inflammatoires/PID, sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par enfortumab vedotin (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue de signes et symptômes évocateurs d'une pneumopathie inflammatoire/PID, tels que l'hypoxie, la toux, la dyspnée ou des infiltrats interstitiels sur les examens radiologiques. Des corticostéroïdes doivent être administrés en cas d'événements de grade ≥ 2 (par exemple, dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive).

Suspendre Padcev en cas de pneumopathie inflammatoire/PID de grade 2 et envisager une réduction de dose. Arrêter définitivement Padcev en cas de pneumopathie inflammatoire/PID de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2).

4.8 Effets indésirables

4.8 Effets indésirables

Tableau 3. Effets indésirables

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse

[...]

Pneumopathie inflammatoire/PID

Dans les études cliniques, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 15 patients (2,2 %) et une PID chez 2 patients (0,3 %) des 680 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Moins de 1 % des patients ont présenté une pneumopathie inflammatoire sévère (grade 3-4) ou une PID sévère (grade 3-4). La pneumopathie inflammatoire ou la PID ont conduit à l'arrêt du traitement par enfortumab vedotin chez 0,1 % et 0,3 % des patients, respectivement. Aucun décès n'est survenu à la suite d'une pneumopathie inflammatoire ou d'une PID. Le délai médian d'apparition d'une pneumopathie inflammatoire ou d'une PID, quel que soit le grade, était de 3,6 mois (intervalle : 0,8 à 6,0 mois) et la durée médiane était de 1,4 mois (intervalle : 0,2 à 27,5 mois). Sur les 17 patients ayant présenté une pneumopathie inflammatoire ou une PID, les symptômes ont été résolus pour 6 (35,3 %) d'entre eux.