
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [Padcev – enfortumab vedotin]

Rapport n° [3] Période : 8 novembre 2022 au 07 Avril 2023

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 novembre 2022 au 07 avril 2023)

Entre le 08 novembre 2022 et le 07 avril 2023, un total de 575 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=573). Deux demandes d'accès au traitement ont été refusées. [voir tableau1]

Deux cent dix-huit fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System. [voir tableau 2]

Les principales raisons d'arrêt définitifs renseignées sur la plateforme ont été : progression de la maladie (n=124), décès (n=37), raison non renseignée (n=20), effet indésirable autre que toxicité cutanée (n=12), toxicité cutanée (n=10) [voir tableau 2]. Les effets indésirables

rapportés par les professionnels de santé à la PV Astellas et/ou aux autorités de santé sont décrits dans la section e "Données nationales de pharmacovigilance.

Suivi des patients (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 avril 2023)

Depuis l'ouverture de l'accès précoce le 08 juillet 2022, un total de 1001 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). Cinq demandes d'accès au traitement ont été refusées. Deux patients n'avaient pas reçu antérieurement 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 tel que défini comme critère d'éligibilité dans le PUT-RD. Un patient a développé des métastases cérébrales et selon l'avis du médecin prescripteur, ce patient n'était alors plus éligible au programme d'accès précoce. Un patient présentait des manifestations de symptômes neurologiques de métastases et n'était pas éligible au programme. Un patient avait été enregistré par erreur deux fois dans le programme d'accès précoce, et une des deux demandes a été traitée comme un refus.

Deux cent vingt-sept 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 #3	Nombre de patients (N) Cumulatif
Approuvé	573	996
Non approuvé	2	5
Total	575	1001

Tableau 2 : Raisons d'arrêt définitif de traitement renseignées dans la plateforme MyAccess Program System (au 7 avril 2023)

Raison de l'arrêt définitif	Nombre de patients (N) Rapport #3	Nombre de patients (N) Cumulatif
Progression de la maladie	124	125
Décès	37	42
Raison non renseignée	20	20
Toxicité cutanée	10	10
Effet indésirable autre que toxicité cutanée	12	12
Autre raison	8	8

Raison de l'arrêt définitif	Nombre de patients (N) Rapport #3	Nombre de patients (N) Cumulatif
Effet thérapeutique non satisfaisant	2	2
Patient ne remplissant plus les critères d'éligibilité	2	2
Souhait du patient d'arrêter le traitement	3	5
Effet indésirable	0	1
Total	218	227

Caractéristiques générales des patients (Rapport #3, période du 08 novembre 2022 au 07 avril 2023)

Sur les 573 patients approuvés, 437 étaient des hommes et 136 des femmes (ratio : 3,21). L'âge médian était de 71 ans (37 -94 ans) et le poids médian de 72,0 kg (40,0 - 174,0 kg). La majorité des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (67,4,5 %) [voir tableau 3].

Caractéristiques générales des patients (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 avril 2023)

Sur les 996 patients approuvés, 764 étaient des hommes et 232 des femmes (ratio : 3,29). L'âge médian était de 71 ans (35 -94 ans) et le poids médian de 72,0 kg (38,0 - 174,0 kg). La majorité des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (68,4 %) [voir tableau 3].

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus dans l'accès précoce

Variable	Catégorie/ Statistique	Enfortumab vedotin (n = 573) Rapport #3	Enfortumab vedotin (n = 996) Cumulatif
Sexe, n (%)	Homme	437 (76,3%)	764 (76,7%)
	Femme	136 (23,7%)	232 (23,3%)
	Ratio	3,21	3,29
Age (ans)	n	573	996
	Moyenne	70,4	69,8
	SD	8,8	9,3
	Min	37	35
	Médiane	71,0	71,0
	Max	94	94
Age Groupe (ans), n (%)	< 65	127 (22,2%)	228 (22,9%)
	≥ 65 to < 75	256 (44,7%)	450 (45,2%)
	≥ 75	190 (33,2%)	318 (31,9%)
Poids (kg)	n	573	996
	Moyenne	73,36	72,95
	SD	16,09	15,83
	Min	40,0	38,0
	Médiane	72,00	72,00
	Max	174,0	174,0
Score ECOG	0	117 (20,4%)	189 (19,0%)
	1	386 (67,4%)	681 (68,4%)
	2	68 (11,9%)	121 (12,1%)
	3	2 (0,3%)	5 (0,5%)
	4	0 (0,0%)	0 (0,0%)

SD : Standard Deviation (écart type)

Caractéristiques de la maladie (Rapport #3, période du 08 novembre 2022 au 07 avril 2023)

Sur les 573 patients, 560 (97,7 %) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 13 (2,3 %) patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé [voir tableau 4].

Caractéristiques de la maladie (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 avril 2023)

Sur les 996 patients, 971 (97,5%) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 25 (2,5%) patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé [voir tableau 4].

Tableau 4 : Caractéristiques de la maladie

Variable	Catégorie	Enfortumab Vedotin Rapport #3 (n = 573)	Enfortumab vedotin Cumulatif (n = 996)
Cancer urothélial localement avancé	Oui	13	25
Cancer urothélial métastatique	Oui	560	971
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1	Oui	573	996
	Non	0	0
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine	Oui	573	996
	Non	0	0

Caractéristiques des prescripteurs (Rapport #3, période du 08 novembre 2022 au 07 avril 2023)

Au total, 182 centres ont eu des patients approuvés dans l'accès précoce. L'Ile-de-France est la région qui a enregistré le plus de patients (n=14 centres ; 13,7%).

Caractéristiques des prescripteurs (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 avril 2023)

Au total, 209 centres ont eu des patients approuvés dans l'accès précoce. L'Ile-de-France est la région qui a enregistré le plus de patients (n=33 centres ; 15,8%).

Conclusions sur la population (Rapport #3, période du 08 novembre 2022 au 07 avril 2023)

Un total de 575 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). Deux demandes d'accès au traitement (0,3%) ont été refusées. Un patient présentait des manifestations de symptômes neurologiques de métastases et n'était pas éligible au programme et un patient avait été enregistré par erreur deux fois dans le programme d'accès précoce, et une des deux demandes a été traitée comme un refus.

Conclusions sur la population (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 avril 2023)

Un total de 1001 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). Cinq demandes d'accès au traitement (0,5%) ont été refusées. Deux patients n'avaient pas reçu antérieurement 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 tel que demandé comme critère d'éligibilité dans le PUT-RD. Un patient a développé des métastases cérébrales et selon l'avis du médecin prescripteur n'était plus éligible au programme d'accès précoce. Un patient présentait des manifestations de symptômes neurologiques de métastases et n'était pas éligible au programme. Un patient avait été enregistré par erreur deux fois dans le programme d'accès précoce, et une des deux demandes a été traitée comme un refus.

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.

d. Données de qualité de vie

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

e. Données nationales de pharmacovigilance

Rapport #3, période du 08 novembre 2022 au 07 avril 2023

Au cours de la période considérée (08 novembre 2022 au 07 avril 2023) 79 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 79 patients.

Ces 79 cas comprennent :

- 70 cas initiaux : 43 graves dont 6 cas d'évolution fatale et 27 non graves dont 8 cas comprenant des situations spéciales.
- 9 notifications de suivi de cas initialement reçus sur la période précédente : 5 graves et 4 non graves.

Ces 79 cas comprennent 123 effets indésirables (EIs) graves et 63 EIs non graves et sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Classification des effets indésirables reçus au cours de la période du Rapport #3 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	3	7	0	0	3	7
Anaemia	2	0	0	0	2	0
Bone marrow failure	0	1	0	0	0	1
Febrile bone marrow aplasia	0	1	0	0	0	1
Febrile neutropenia	1	1	0	0	1	1
Neutropenia	0	1	0	0	0	1
Pancytopenia	0	2	0	0	0	2
Thrombocytopenia	0	1	0	0	0	1
Endocrine disorders	0	1	0	0	0	1
Hypothyroidism	0	1	0	0	0	1
Eye disorders	0	4	2	2	2	6
Dry eye	0	0	2	0	2	0
Eye irritation	0	0	0	2	0	2
Eye pain	0	1	0	0	0	1
Lacrimation increased	0	2	0	0	0	2
Periorbital oedema	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders	7	5	4	3	11	8
Aphthous ulcer	1	0	0	0	1	0
Constipation	0	2	0	0	0	2
Defaecation urgency	0	0	0	1	0	1
Diarrhoea	3	0	2	0	5	0
Gastrointestinal motility disorder	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal pain	0	1	0	0	0	1

	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
Gastroesophageal reflux disease	0	0	0	1	0	1
Nausea	2	0	1	0	3	0
Rectal haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Small intestinal obstruction	0	1	0	0	0	1
Stomatitis	1	0	1	0	2	0
General disorders and administration	1	9	4	9	5	18
Adverse event	0	0	0	3	0	3
Asthenia	0	5	0	3	0	8
Chills	0	0	0	1	0	1
Fatigue	1	0	2	0	3	0
General physical health deterioration	0	1	0	0	0	1
Infusion site vesicles	0	0	0	1	0	1
Mucosal inflammation	0	1	0	1	0	2
Oedema peripheral	0	1	0	0	0	1
Pyrexia	0	1	0	0	0	1
Xerosis	0	0	2	0	2	0
Hepatobiliary disorders	0	2	0	0	0	2
Hepatic cytolysis	0	1	0	0	0	1
Liver injury	0	1	0	0	0	1
Immune system disorders	0	2	0	0	0	2
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1	0	0	0	1
Hypersensitivity	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations	0	5	2	0	2	5
Conjunctivitis	0	0	2	0	2	0

	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
Escherichia sepsis	0	1	0	0	0	1
Klebsiella infection	0	1	0	0	0	1
Sepsis	0	1	0	0	0	1
Urinary tract infection bacterial	0	1	0	0	0	1
Urosepsis	0	1	0	0	0	1
Investigations	1	3	2	0	3	3
Blood glucose increased	0	0	1	0	1	0
Blood pressure abnormal	0	1	0	0	0	1
Escherichia test positive	0	1	0	0	0	1
General physical condition abnormal	0	1	0	0	0	1
Weight decreased	1	0	1	0	2	0
Metabolism and nutrition disorders	8	2	1	0	9	2
Decreased appetite	3	0	1	0	4	0
Diabetes mellitus	0	2	0	0	0	2
Diabetic ketoacidosis	1	0	0	0	1	0
Diabetic metabolic decompensation	2	0	0	0	2	0
Hyperglycaemia	2	0	0	0	2	0
Musculoskeletal and connective	0	2	0	1	0	3
Arthralgia	0	1	0	0	0	1
Back pain	0	0	0	1	0	1
Limb discomfort	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorders	16	5	2	0	18	5
Altered state of consciousness	0	1	0	0	0	1
Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	0	1

	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
Hypoaesthesia	2	0	0	0	2	0
Memory impairment	0	1	0	0	0	1
Metabolic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
Neuralgia	1	0	0	0	1	0
Neuropathy peripheral	11	0	0	0	11	0
Paraesthesia	1	0	0	0	1	0
Peripheral sensory neuropathy	1	0	2	0	3	0
Restless legs syndrome	0	1	0	0	0	1
Psychiatric disorders	0	0	0	1	0	1
Confusional state	0	0	0	1	0	1
Renal and urinary disorders	0	8	0	0	0	8
Acute kidney injury	0	2	0	0	0	2
End stage renal disease	0	1	0	0	0	1
Haematuria	0	2	0	0	0	2
Renal failure	0	1	0	0	0	1
Renal impairment	0	1	0	0	0	1
Renal tubular disorder	0	1	0	0	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal	0	1	0	1	0	2
Dyspnoea	0	1	0	0	0	1
Epistaxis	0	0	0	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue	21	10	24	5	45	15
Alopecia	0	0	1	0	1	0
Blister	1	0	0	0	1	0
Dermatitis bullous	3	1	0	0	3	1

	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
Dermatitis exfoliative generalised	1	0	0	0	1	0
Drug eruption	1	0	0	0	1	0
Dry skin	0	0	1	0	1	0
Eczema	2	0	0	0	2	0
Epidermal necrosis	1	0	0	0	1	0
Erythema	1	0	2	0	3	0
Lichenoid keratosis	0	2	0	0	0	2
Palmar-plantar erythrodysesthesia	0	1	2	0	2	1
Pruritus	1	0	2	0	3	0
Rash	2	0	9	0	11	0
Rash erythematous	1	0	3	0	4	0
Rash maculo-papular	0	0	2	0	2	0
Rash papular	1	0	0	0	1	0
Skin exfoliation	1	0	1	0	2	0
Skin lesion	0	1	0	0	0	1
Skin reaction	0	0	0	1	0	1
Skin toxicity	0	1	0	3	0	4
Skin ulcer	0	0	0	1	0	1
Stevens-Johnson syndrome	0	1	0	0	0	1
Symmetrical drug-related intertriginous	0	1	1	0	1	1
Toxic epidermal necrolysis	2	1	0	0	2	1
Toxic skin eruption	3	1	0	0	3	1
Grand Total	57	66	41	22	98	88

Modification/Arrêt définitif du traitement

99 Els ont nécessité une modification du traitement. 93 Els ont conduit à l'arrêt définitif du traitement et 6 Els ont entraîné une baisse de dose.

Parmi les Els ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement les plus fréquemment rapportés étaient : éruption cutanée, neuropathie périphérique, toxicité cutanée, dermatite bulleuse, éruption cutanée toxique, diminution de l'appétit, asthénie, nécrolyse épidermique toxique, diarrhée.

Cas d'évolution fatale et mise en jeu du pronostic vital

6 cas d'évolution fatale et 3 cas de mise en jeu du pronostic vital concernant respectivement 6 et 3 patients ont été rapportés au cours de la période (un cas peut inclure plusieurs Els).

Les Els d'évolution fatale sont listés ci-dessous (pour chaque EI n=1) :

- Inflammation des muqueuses, encéphalopathie métabolique, thrombocytopénie, hémorragie cérébrale, neutropénie fébrile, occlusion de l'intestin grêle, septicémie à *Escherichia*, urosepsis, dermatite bulleuse, nécrolyse épidermique toxique, insuffisance rénale, éruption cutanée toxique.

Les Els avec mise en jeu du pronostic vital sont listés ci-dessous (pour chaque EI n=1) :

- Syndrome de Stevens-Johnson, aplasie fébrile, insuffisance rénale terminale, syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire, septicémie, insuffisance médullaire, neutropénie, test *Escherichia* positif, pression artérielle anormale, stomatite, lésion cutanée.

Nouveau signal de sécurité

Un signal de pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse a été évalué et confirmé au cours de la période du Rapport #3. L'information produite a été mise à jour incluant une modification du RCP Européen, section 4.2 (modification de dose), 4.4 (mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (effets indésirables). Le RCP Européen a été approuvé en avril 2023.

Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 avril 2023

En cumulatif depuis le début de l'accès précoce, 996 patients ont été inclus et 88 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 88 patients.

Ces 88 cas comprennent :

- 54 cas graves incluant 6 cas d'évolution fatale
- 34 cas non graves incluant 11 cas de situations spéciales

Ces 88 cas comprennent 129 Els graves, 64 Els non graves et sont présentés ci-dessous dans le tableau 6.

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

	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	3	7	0	0	3	7
Anaemia	2	0	0	0	2	0
Bone marrow failure	0	1	0	0	0	1
Febrile bone marrow aplasia	0	1	0	0	0	1
Febrile neutropenia	1	1	0	0	1	1
Neutropenia	0	1	0	0	0	1
Pancytopenia	0	2	0	0	0	2
Thrombocytopenia	0	1	0	0	0	1
Endocrine disorders	0	3	0	0	0	3
Hypercalcaemia of malignancy	0	2	0	0	0	2
Hypothyroidism	0	1	0	0	0	1
Eye disorders	0	4	2	2	2	6
Dry eye	0	0	2	0	2	0
Eye irritation	0	0	0	2	0	2
Eye pain	0	1	0	0	0	1
Lacrimation increased	0	2	0	0	0	2
Periorbital oedema	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders	7	5	4	3	11	8
Aphthous ulcer	1	0	0	0	1	0
Constipation	0	2	0	0	0	2
Defaecation urgency	0	0	0	1	0	1
Diarrhoea	3	0	2	0	5	0
Gastrointestinal motility disorder	0	0	0	1	0	1

	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
Gastrointestinal pain	0	1	0	0	0	1
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	1	0	1
Nausea	2	0	1	0	3	0
Rectal haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Small intestinal obstruction	0	1	0	0	0	1
Stomatitis	1	0	1	0	2	0
General disorders and	1	9	4	9	5	18
Adverse event	0	0	0	3	0	3
Asthenia	0	5	0	3	0	8
Chills	0	0	0	1	0	1
Fatigue	1	0	2	0	3	0
General physical health deterioration	0	1	0	0	0	1
Infusion site vesicles	0	0	0	1	0	1
Mucosal inflammation	0	1	0	1	0	2
Oedema peripheral	0	1	0	0	0	1
Pyrexia	0	1	0	0	0	1
Xerosis	0	0	2	0	2	0
Hepatobiliary disorders	0	2	0	0	0	2
Hepatic cytolysis	0	1	0	0	0	1
Liver injury	0	1	0	0	0	1
Immune system disorders	0	2	0	0	0	2
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1	0	0	0	1
Hypersensitivity	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations	0	6	2	0	2	6

	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
Conjunctivitis	0	0	2	0	2	0
Escherichia sepsis	0	1	0	0	0	1
Herpes zoster	0	1	0	0	0	1
Klebsiella infection	0	1	0	0	0	1
Sepsis	0	1	0	0	0	1
Urinary tract infection bacterial	0	1	0	0	0	1
Urosepsis	0	1	0	0	0	1
Investigations	1	3	2	0	3	3
Blood glucose increased	0	0	1	0	1	0
Blood pressure abnormal	0	1	0	0	0	1
Escherichia test positive	0	1	0	0	0	1
General physical condition abnormal	0	1	0	0	0	1
Weight decreased	1	0	1	0	2	0
Metabolism and nutrition disorders	9	2	1	0	10	2
Decreased appetite	3	0	1	0	4	0
Diabetes mellitus	0	2	0	0	0	2
Diabetic ketoacidosis	1	0	0	0	1	0
Diabetic metabolic decompensation	3	0	0	0	3	0
Hyperglycaemia	2	0	0	0	2	0
Musculoskeletal and connective	0	2	0	1	0	3
Arthralgia	0	1	0	0	0	1
Back pain	0	0	0	1	0	1
Limb discomfort	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorders	16	5	2	0	18	5

	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
Altered state of consciousness	0	1	0	0	0	1
Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Hypoaesthesia	2	0	0	0	2	0
Memory impairment	0	1	0	0	0	1
Metabolic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
Neuralgia	1	0	0	0	1	0
Neuropathy peripheral	11	0	0	0	11	0
Paraesthesia	1	0	0	0	1	0
Peripheral sensory neuropathy	1	0	2	0	3	0
Restless legs syndrome	0	1	0	0	0	1
Psychiatric disorders	0	0	0	1	0	1
Confusional state	0	0	0	1	0	1
Renal and urinary disorders	0	8	0	0	0	8
Acute kidney injury	0	2	0	0	0	2
End stage renal disease	0	1	0	0	0	1
Haematuria	0	2	0	0	0	2
Renal failure	0	1	0	0	0	1
Renal impairment	0	1	0	0	0	1
Renal tubular disorder	0	1	0	0	0	1
Respiratory, thoracic and	0	1	0	1	0	2
Dyspnoea	0	1	0	0	0	1
Epistaxis	0	0	0	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue	22	11	24	6	46	17
Alopecia	0	0	1	0	1	0

	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
Blister	1	0	0	0	1	0
Dermatitis bullous	3	1	0	0	3	1
Dermatitis exfoliative generalised	1	0	0	0	1	0
Drug eruption	1	0	0	0	1	0
Dry skin	0	0	1	0	1	0
Eczema	2	0	0	0	2	0
Epidermal necrosis	1	0	0	0	1	0
Erythema	1	0	2	0	3	0
Lichenoid keratosis	0	2	0	0	0	2
Palmar-plantar erythrodysaesthesia	0	1	2	0	2	1
Pemphigus	0	1	0	0	0	1
Pruritus	1	0	2	0	3	0
Rash	2	0	9	0	11	0
Rash erythematous	1	0	3	0	4	0
Rash maculo-papular	1	0	2	0	3	0
Rash papular	1	0	0	0	1	0
Skin exfoliation	1	0	1	0	2	0
Skin lesion	0	1	0	0	0	1
Skin reaction	0	0	0	1	0	1
Skin toxicity	0	1	0	4	0	5
Skin ulcer	0	0	0	1	0	1
Stevens-Johnson syndrome	0	1	0	0	0	1
Symmetrical drug-related intertriginous	0	1	1	0	1	1
Toxic epidermal necrolysis	2	1	0	0	2	1

	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
Toxic skin eruption	3	1	0	0	3	1
Grand Total	59	70	41	23	100	93

Modification/Arrêt définitif du traitement

109 Els ont nécessités une modification du traitement. 102 Els ont conduit à l'arrêt définitif du traitement et 7 Els ont entraîné une baisse de dose.

Parmi les Els ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement les plus fréquemment rapportés étaient : éruption cutanée, neuropathie périphérique, toxicité cutanée, nécrolyse épidermique toxique, asthénie, dermatite bulleuse, diminution de l'appétit, diarrhée, éruption cutanée toxique.

Cas d'évolution fatale et mise en jeu du pronostic vital

En cumulatif 6 patients inclus dans l'accès précoce ont présenté des Els d'évolution fatale et 3 patients ont présenté au moins un Els mettant en jeu le pronostic vital.

Tous les cas d'évolution fatale et de mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés au cours de la période du Rapport #3, les Els d'évolution fatale et de mise en jeu du pronostic vital en cumulatif sont donc identiques à ceux mentionnés dans la période du Rapport #3.

Conclusion

Rapport #3, période du 08 Novembre 2022 au 07 Avril 2023

Durant cette période, un total de 575 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=573 ; 99,7%). Deux demandes d'accès au traitement ont été refusées.

Deux cent dix-huit fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System.

Les principales raisons d'arrêt définitifs rapportés sur la plateforme ont été : progression de la maladie (n=124), décès (n=37), raison non renseignée (n=20), effet indésirable autre que toxicité cutanée (n=12), toxicité cutanée (n=10).

Sur la période du Rapport #3, 70 cas de pharmacovigilance initiaux (43 graves dont 6 d'évolution fatale, 27 non graves) ainsi que 9 notifications de suivi (5 graves et 4 non graves) ont été rapportés à la pharmacovigilance Astellas et/ou directement aux Autorités de santé.

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

Conclusion (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 07 avril 2023)

Depuis l'ouverture de l'accès précoce, un total de 1001 demandes d'accès au traitement a été reçu sur la plateforme MyAccess Program System et revu selon les critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD. La quasi-totalité des patients enregistrés dans l'accès précoce a été approuvée (n=996 ; 99,5%). Cinq demandes d'accès au traitement (0,5%) ont été refusées.

Deux cent vingt-sept fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System.]

En cumulatif depuis le début de l'accès précoce, 996 patients ont été inclus et 88 cas de pharmacovigilance ont été rapportés à la pharmacovigilance Astellas et/ou directement aux Autorités de santé.

Ces 88 cas comprennent 54 cas graves incluant 6 cas d'évolution fatale et 34 cas non graves.

A noter pour les cas d'évolution fatale, plusieurs facteurs de complication ont été mis en évidence tels que des dysfonctionnements cardiovasculaires, hépatiques et rénaux, ainsi que d'autres tumeurs malignes.

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