
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [Padcev – Enfortumab Vedotin]

Report n° [4] Période : 8 avril 2023 au 8 Août 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 #4, période du 08 avril 2023 au 08 août 2023)

Un total de 379 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=377). Deux demandes d'accès au traitement ont été refusées. [voir tableau1]

Deux cent cinq (205) fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System. Les principales raisons d'arrêt définitifs renseignées sur la plateforme ont été : progression de la maladie (n=128), décès (n=30), toxicité cutanée (n=10) raison non renseignée (n=7), effet indésirable autre que toxicité cutanée (n=6) [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 08 août 2023)

Un total de 1380 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). Sept demandes d'accès au traitement ont été refusées. Trois 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 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.

Quatre cent trente et une 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 #4	Nombre de patients (N) Cumulatif
Approuvé	377	1373
Non approuvé	2	7
Total	379	1380

Tableau 2 : Raisons d'arrêt définitif de traitement renseignées dans la plateforme MyAccess Program System (au 8 août 2023)

Raison de l'arrêt définitif	Nombre de patients (N) Rapport #4	Nombre de patients (N) Cumulatif
Progression de la maladie	128	251
Décès	30	73
Raison non renseignée	7	27
Toxicité cutanée	10	20
Effet indésirable autre que toxicité cutanée	6	18
Autre raison	14	22
Effet thérapeutique non satisfaisant	4	6
Patient ne remplissant plus les critères d'éligibilité	3	5

Raison de l'arrêt définitif	Nombre de patients (N) Rapport #4	Nombre de patients (N) Cumulatif
Souhait du patient d'arrêter le traitement	3	8
Effet indésirable	0	1
Total	205	431

Caractéristiques générales des patients (Rapport #4, période du 08 avril 2023 au 08 août 2023)

Sur les 377 patients approuvés, 298 étaient des hommes et 79 des femmes (ratio : 3,77). L'âge médian était de 71 ans (37 -88 ans) et le poids médian de 74,0 kg (39,0 – 157,5 kg). La majorité des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (65,3 %) [voir tableau 3].

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

Sur les 1373 patients approuvés, 1062 étaient des hommes et 311 des femmes (ratio : 3,41). 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 (67,5 %) [voir tableau 3].

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

Variable	Catégorie/ Statistique	Enfortumab vedotin (n = 377) Rapport #4	Enfortumab vedotin (n = 1373) Cumulatif
Sexe, n (%)	Homme	298 (79,0%)	1062 (77,3%)
	Femme	79 (21,0%)	311 (22,7%)
	Ratio	3,77	3,41
Age (ans)	n	377	1373
	Moyenne	69,8	69,8
	SD	9,7	9,4
	Min	37	35
	Médiane	71,0	71,0
	Max	88	94
Age Groupe (ans), n (%)	< 65	109 (28,9%)	337 (24,5%)
	≥ 65 to < 75	136 (36,1%)	586 (42,7%)
	≥ 75	132 (35,0%)	450 (32,8%)
Poids (kg)	n	377	1373
	Moyenne	73,36	73,06
	SD	15,99	15,87
	Min	39,0	38,0
	Médiane	74,00	72,00
	Max	157,5	174,0
Score ECOG	0	76 (20,2%)	265 (19,3%)
	1	246 (65,3%)	927 (67,5%)
	2	54 (14,3%)	175 (12,7%)
	3	1 (0,3%)	6 (0,4%)
	4	0 (0,0%)	0 (0,0%)

SD : Standard Deviation (écart type)

Caractéristiques de la maladie (Rapport #4, période du 08 avril 2023 au 08 août 2023)

Sur les 377 patients, 372 (98,7 %) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 5 (1,3 %) patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé [voir tableau 4].

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

Sur les 1373 patients, 1343 (97,8%) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 30 (2,2%) patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé [voir tableau 4].

Tableau 4 : Caractéristiques de la maladie

Variable	Catégorie	Enfortumab Vedotin Rapport #4 (n = 377)	Enfortumab vedotin Cumulatif (n = 1373)
Cancer urothélial localement avancé	Oui	5 (1.3%)	30 (2.2%)
Cancer urothélial métastatique	Oui	372 (98.7%)	1343 (97.8%)
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1	Oui	377	1373
	Non	0	0
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine	Oui	377	1373
	Non	0	0

Caractéristiques des prescripteurs (Rapport #4, période du 08 avril 2023 au 08 août 2023)

Au total, 170 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=25 centres ; 14,7%).

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

Au total, 239 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=37 centres ; 15,5%).

Conclusions sur la population (Rapport #4, période du 08 avril 2023 au 08 août 2023)

Un total de 379 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 (0,5%) ont été refusées. Les 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.

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

Un total de 1380 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). Sept demandes d'accès au traitement (0,5%) ont été refusées. Quatre 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 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 #4, période du 08 avril 2023 au 08 août 2023

Au cours de la période considérée (08 avril 2023 au 08 août 2023), 101 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 101 patients.

Ces 101 cas comprennent :

- 57 cas initiaux : 34 graves dont 4 cas d'évolution fatale et 23 non graves dont 19 cas comprenant des situations spéciales.
- 44 notifications de suivi de cas initialement reçus sur les périodes précédentes : 34 graves dont 6 cas d'évolution fatale et 10 non graves.

Ces 101 cas comprennent 148 EIs (Effets Indésirables) graves et 70 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 #4, 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	4	10	1	1	5	11
Agranulocytosis	0	1	0	0	0	1
Anaemia	1	0	1	0	2	0
Bicytopenia	0	1	0	0	0	1
Bone marrow failure	0	2	0	0	0	2
Febrile bone marrow aplasia	0	1	0	0	0	1
Febrile neutropenia	1	1	0	0	1	1
Leukopenia	0	1	0	0	0	1
Lymphopenia	0	0	0	1	0	1
Neutropenia	2	1	0	0	2	1
Pancytopenia	0	1	0	0	0	1
Thrombocytopenia	0	1	0	0	0	1
Cardiac disorders	0	1	0	0	0	1
Myocardial infarction	0	1	0	0	0	1
Endocrine disorders	0	2	0	0	0	2
Hypercalcaemia of malignancy	0	2	0	0	0	2
Eye disorders	0	2	1	2	1	4
Blepharitis	0	0	0	1	0	1
Dry eye	0	0	1	0	1	0
Immune-mediated uveitis	0	1	0	0	0	1
Lacrimation increased	0	1	0	1	0	2

	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 disorders	7	5	4	4	11	9
Aphthous ulcer	1	0	0	0	1	0
Colitis	0	1	0	0	0	1
Diarrhoea	3	0	0	0	3	0
Gastrointestinal pain	0	1	0	0	0	1
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	1	0	1
Mouth ulceration	0	1	1	0	1	1
Nausea	2	0	1	0	3	0
Oral disorder	0	0	0	1	0	1
Oral toxicity	0	0	0	1	0	1
Rectal haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Small intestinal obstruction	0	1	0	0	0	1
Stomatitis	1	0	2	0	3	0
Tongue disorder	0	0	0	1	0	1
General disorders and administration site conditions	0	13	5	6	5	19
Administration site extravasation	0	1	0	0	0	1
Asthenia	0	2	0	1	0	3
Catheter site erythema	0	0	0	1	0	1
Condition aggravated	0	1	0	0	0	1
Fatigue	0	0	2	0	2	0
Feeling hot	0	0	0	1	0	1
General physical health deterioration	0	2	0	0	0	2
Inflammation	0	1	0	1	0	2

	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
Injection site vesicles	0	0	0	1	0	1
Mucosal inflammation	0	1	0	1	0	2
Multiple organ dysfunction syndrome	0	2	0	0	0	2
Pyrexia	0	3	0	0	0	3
Xerosis	0	0	3	0	3	0
Hepatobiliary disorders	0	3	0	0	0	3
Cholestasis	0	1	0	0	0	1
Hepatic cytolysis	0	2	0	0	0	2
Immune system disorders	0	2	0	0	0	2
Cytokine release syndrome	0	1	0	0	0	1
Hypersensitivity	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations	0	7	2	1	2	8
Conjunctivitis	0	0	2	0	2	0
Escherichia infection	0	1	0	0	0	1
Escherichia sepsis	0	1	0	0	0	1
Herpes zoster	0	1	0	0	0	1
Pneumonia	0	1	0	0	0	1
Sepsis	0	1	0	0	0	1
Septic shock	0	1	0	0	0	1
Urinary tract infection	0	0	0	1	0	1
Urosepsis	0	1	0	0	0	1
Investigations	0	4	0	2	0	6
Blood pressure abnormal	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
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	0	0	1	0	1
Escherichia test positive	0	1	0	0	0	1
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1	0	0	0	1
Hepatic enzyme increased	0	0	0	1	0	1
Transaminases increased	0	1	0	0	0	1
Metabolism and nutrition disorders	2	3	2	2	4	5
Decreased appetite	0	0	1	0	1	0
Dehydration	0	0	0	1	0	1
Diabetes mellitus	0	1	0	0	0	1
Diabetes mellitus inadequate control	0	1	0	0	0	1
Diabetic ketoacidosis	1	0	0	0	1	0
Hyperglycaemia	1	0	1	1	2	1
Type 1 diabetes mellitus	0	1	0	0	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1	0	0	0	1
Back pain	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorders	18	4	1	0	19	4
Altered state of consciousness	0	1	0	0	0	1
Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	0	1	0	0	0	1
Metabolic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
Neuralgia	1	0	0	0	1	0
Neuropathy peripheral	12	0	0	0	12	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
Neurotoxicity	2	0	0	0	2	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	0	0	1	0	1	0
Peripheral sensory neuropathy	2	0	0	0	2	0
Taste disorder	1	0	0	0	1	0
Psychiatric disorders	0	1	0	1	0	2
Confusional state	0	0	0	1	0	1
Depression	0	1	0	0	0	1
Renal and urinary disorders	0	12	0	1	0	13
Acute kidney injury	0	5	0	0	0	5
End stage renal disease	0	1	0	0	0	1
Haematuria	0	1	0	0	0	1
Microalbuminuria	0	0	0	1	0	1
Pollakiuria	0	1	0	0	0	1
Renal failure	0	2	0	0	0	2
Renal impairment	0	1	0	0	0	1
Renal tubular disorder	0	1	0	0	0	1
Reproductive system and breast disorders	0	1	0	1	0	2
Genital rash	0	0	0	1	0	1
Genital ulceration	0	1	0	0	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	3	0	2	0	5
Dysphonia	0	0	0	1	0	1
Dyspnoea	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
Epistaxis	0	0	0	1	0	1
Lung disorder	0	1	0	0	0	1
Respiratory failure	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	26	15	20	11	46	26
Alopecia	0	0	1	0	1	0
Dermatitis bullous	4	0	0	0	4	0
Dermatitis exfoliative	1	0	0	0	1	0
Drug eruption	1	0	0	0	1	0
Dry skin	1	0	0	0	1	0
Eczema	1	0	0	0	1	0
Erythema	3	0	4	0	7	0
Fixed eruption	0	0	0	1	0	1
Lichenification	0	0	0	1	0	1
Lichenoid keratosis	0	1	0	0	0	1
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1	1	2	0	3	1
Pemphigus	0	1	0	0	0	1
Pruritus	2	0	2	0	4	0
Rash	1	0	8	0	9	0
Rash erythematous	1	0	0	0	1	0
Rash macular	1	0	0	0	1	0
Rash maculo-papular	1	1	2	0	3	1
Rash papular	1	0	0	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
Rash pruritic	0	0	1	0	1	0
Skin exfoliation	2	0	0	0	2	0
Skin lesion	0	1	0	0	0	1
Skin mass	0	1	0	0	0	1
Skin toxicity	0	2	0	7	0	9
Skin ulcer	0	0	0	1	0	1
Stevens-Johnson syndrome	0	2	0	0	0	2
Toxic epidermal necrolysis	1	5	0	0	1	5
Toxic skin eruption	4	0	0	0	4	0
Urticaria	0	0	0	1	0	1
Vascular disorders	0	2	0	0	0	2
Haemodynamic instability	0	1	0	0	0	1
Hypotension	0	1	0	0	0	1
Grand Total	57	91	36	34	93	125

Modification/Arrêt définitif du traitement

143 Els ont nécessité une modification du traitement. 11 Els ont entraîné une baisse de dose, 131 Els ont conduit à l'arrêt définitif du traitement et 1 El a conduit à une augmentation de dose.

Parmi les Els ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement les plus fréquemment rapportés étaient : toxicité cutanée, éruption cutanée, neuropathie périphérique, dermatite bulleuse, éruption cutanée toxique, nécrolyse épidermique toxique, insuffisance rénale aigue, éruption maculo-papulaire, pyrexie, prurit, xérose et diarrhée.

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

10 cas d'évolution fatale (4 initiaux, 6 notifications de suivi de cas initialement reçus sur la période précédente) et 6 cas de mise en jeu du pronostic vital (3 initiaux, 3 notifications de

suivi de cas initialement reçus sur la période précédente) concernant respectivement 10 et 6 patients, ont été rapportés au cours de la période (un cas peut inclure plusieurs Els).

Les Els d'évolution fatale sont listés ci-dessous :

- Nécrolyse épidermique toxique (n=5), syndrome de défaillance multiviscérale (n=2), déficience rénale, urosepsis, aggravation de l'état général, occlusion de l'intestin grêle, septicémie à *Escherichia*, agranulocytose, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, ulcération génitale, choc septique, instabilité hémodynamique, hémorragie cérébrale, thrombocytopénie, encéphalopathie métabolique, ulcération buccale, inflammation des muqueuses (pour chacun des Els n=1).

Les Els avec mise en jeu du pronostic vital sont listés ci-dessous :

- Syndrome de Stevens-Johnson (2), stomatite, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, pression artérielle anormale, insuffisance respiratoire, syndrome de libération de cytokines, neutropénie, insuffisance rénale terminale, éruption maculo-papulaire, test *Escherichia* positif, insuffisance médullaire, septicémie, aplasie fébrile, lésion cutanée, hypotension (pour chacun des Els n=1).

Nouveau signal de sécurité

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été signalé au cours de la période couverte par le rapport #4.

Période cumulée du 08 juillet 2022 au 08 août 2023

En cumulatif depuis le début de l'accès précoce, 1373 patients ont été inclus et 150 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 150 patients.

Ces 150 cas comprennent :

- 92 cas graves incluant 10 cas d'évolution fatale
- 58 cas non graves incluant 24 cas de situations spéciales

Ces 150 cas comprennent 207 Els graves, 106 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 disorders	5	11	1	1	6	12
Agranulocytosis	0	1	0	0	0	1
Anaemia	2	0	1	0	3	0
Bicytopenia	0	1	0	0	0	1
Bone marrow failure	0	2	0	0	0	2
Febrile bone marrow aplasia	0	1	0	0	0	1
Febrile neutropenia	1	1	0	0	1	1
Leukopenia	0	1	0	0	0	1
Lymphopenia	0	0	0	1	0	1
Neutropenia	2	1	0	0	2	1
Pancytopenia	0	2	0	0	0	2
Thrombocytopenia	0	1	0	0	0	1
Cardiac disorders	0	1	0	0	0	1
Myocardial infarction	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	6	2	4	2	10
Blepharitis	0	0	0	1	0	1
Dry eye	0	0	2	0	2	0
Eye irritation	0	0	0	2	0	2

	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
Eye pain	0	1	0	0	0	1
Immune-mediated uveitis	0	1	0	0	0	1
Lacrimation increased	0	3	0	1	0	4
Periorbital oedema	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders	9	7	6	6	15	13
Aphthous ulcer	1	0	0	0	1	0
Colitis	0	1	0	0	0	1
Constipation	0	2	0	0	0	2
Defaecation urgency	0	0	0	1	0	1
Diarrhoea	4	0	2	0	6	0
Gastrointestinal motility disorder	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal pain	0	1	0	0	0	1
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	1	0	1
Mouth ulceration	0	1	1	0	1	1
Nausea	3	0	1	0	4	0
Oral disorder	0	0	0	1	0	1
Oral toxicity	0	0	0	1	0	1
Rectal haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Small intestinal obstruction	0	1	0	0	0	1
Stomatitis	1	0	2	0	3	0
Tongue disorder	0	0	0	1	0	1
General disorders and site administration conditions	1	17	7	14	8	31

	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
Administration site extravasation	0	1	0	0	0	1
Adverse event	0	0	0	3	0	3
Asthenia	0	5	0	4	0	9
Catheter site erythema	0	0	0	1	0	1
Chills	0	0	0	1	0	1
Condition aggravated	0	1	0	0	0	1
Fatigue	1	0	4	0	5	0
Feeling hot	0	0	0	1	0	1
General physical health deterioration	0	2	0	0	0	2
Inflammation	0	1	0	1	0	2
Injection site vesicles	0	0	0	1	0	1
Mucosal inflammation	0	1	0	2	0	3
Multiple organ dysfunction syndrome	0	2	0	0	0	2
Oedema peripheral	0	1	0	0	0	1
Pyrexia	0	3	0	0	0	3
Xerosis	0	0	3	0	3	0
Hepatobiliary disorders	0	4	0	0	0	4
Cholestasis	0	1	0	0	0	1
Hepatic cytolysis	0	2	0	0	0	2
Liver injury	0	1	0	0	0	1
Immune system disorders	0	3	0	0	0	3
Cytokine release syndrome	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
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1	0	0	0	1
Hypersensitivity	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations	0	9	3	1	3	10
Conjunctivitis	0	0	3	0	3	0
Escherichia infection	0	1	0	0	0	1
Escherichia sepsis	0	1	0	0	0	1
Herpes zoster	0	1	0	0	0	1
Klebsiella infection	0	1	0	0	0	1
Pneumonia	0	1	0	0	0	1
Sepsis	0	1	0	0	0	1
Septic shock	0	1	0	0	0	1
Urinary tract infection	0	0	0	1	0	1
Urinary tract infection bacterial	0	1	0	0	0	1
Urosepsis	0	1	0	0	0	1
Investigations	1	5	1	2	2	7
Blood pressure abnormal	0	1	0	0	0	1
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	0	0	1	0	1
Escherichia test positive	0	1	0	0	0	1
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1	0	0	0	1
General physical condition abnormal	0	1	0	0	0	1
Hepatic enzyme increased	0	0	0	1	0	1
Transaminases increased	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
Weight decreased	1	0	1	0	2	0
Metabolism and nutrition disorders	9	4	3	2	12	6
Decreased appetite	3	0	2	0	5	0
Dehydration	0	0	0	1	0	1
Diabetes mellitus	0	2	0	0	0	2
Diabetes mellitus inadequate control	0	1	0	0	0	1
Diabetic ketoacidosis	1	0	0	0	1	0
Diabetic metabolic decompensation	3	0	0	0	3	0
Hyperglycaemia	2	0	1	1	3	1
Type 1 diabetes mellitus	0	1	0	0	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	3	0	1	0	4
Arthralgia	0	1	0	0	0	1
Back pain	0	1	0	1	0	2
Limb discomfort	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorders	29	6	1	0	30	6
Altered state of consciousness	0	1	0	0	0	1
Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	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

	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
Neuralgia	1	0	0	0	1	0
Neuropathy peripheral	19	0	0	0	19	0
Neurotoxicity	2	0	0	0	2	0
Paraesthesia	1	0	0	0	1	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	0	0	1	0	1	0
Peripheral sensory neuropathy	3	0	0	0	3	0
Restless legs syndrome	0	1	0	0	0	1
Taste disorder	1	0	0	0	1	0
Psychiatric disorders	0	1	0	1	0	2
Confusional state	0	0	0	1	0	1
Depression	0	1	0	0	0	1
Renal and urinary disorders	0	13	0	1	0	14
Acute kidney injury	0	5	0	0	0	5
End stage renal disease	0	1	0	0	0	1
Haematuria	0	2	0	0	0	2
Microalbuminuria	0	0	0	1	0	1
Pollakiuria	0	1	0	0	0	1
Renal failure	0	2	0	0	0	2
Renal impairment	0	1	0	0	0	1
Renal tubular disorder	0	1	0	0	0	1
Reproductive system and breast disorders	0	1	0	1	0	2
Genital rash	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
Genital ulceration	0	1	0	0	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	3	0	2	0	5
Dysphonia	0	0	0	1	0	1
Dyspnoea	0	1	0	0	0	1
Epistaxis	0	0	0	1	0	1
Lung disorder	0	1	0	0	0	1
Respiratory failure	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	38	16	32	14	70	30
Alopecia	0	0	1	0	1	0
Blister	1	0	0	0	1	0
Dermatitis bullous	5	0	0	0	5	0
Dermatitis exfoliative	1	0	0	0	1	0
Dermatitis exfoliative generalised	1	0	0	0	1	0
Drug eruption	1	0	0	0	1	0
Dry skin	1	0	1	0	2	0
Eczema	2	0	0	0	2	0
Epidermal necrosis	1	0	0	0	1	0
Erythema	4	0	4	0	8	0
Fixed eruption	0	0	0	1	0	1
Lichenification	0	0	0	1	0	1
Lichenoid keratosis	0	2	0	0	0	2
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1	1	2	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
Pemphigus	0	1	0	0	0	1
Pruritus	3	0	3	0	6	0
Rash	3	0	11	0	14	0
Rash erythematous	1	0	3	0	4	0
Rash macular	1	0	0	0	1	0
Rash maculo-papular	2	1	4	0	6	1
Rash papular	1	0	0	0	1	0
Rash pruritic	0	0	1	0	1	0
Skin exfoliation	2	0	1	0	3	0
Skin lesion	0	1	0	0	0	1
Skin mass	0	1	0	0	0	1
Skin reaction	0	0	0	1	0	1
Skin toxicity	0	2	0	9	0	11
Skin ulcer	0	0	0	1	0	1
Stevens-Johnson syndrome	0	2	0	0	0	2
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	0	0	1	0	1	0
Toxic epidermal necrolysis	1	5	0	0	1	5
Toxic skin eruption	6	0	0	0	6	0
Urticaria	0	0	0	1	0	1
Vascular disorders	0	2	0	0	0	2
Haemodynamic instability	0	1	0	0	0	1
Hypotension	0	1	0	0	0	1

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
Grand Total	92	115	56	50	148	165

Modification/Arrêt définitif du traitement

190 Els ont nécessité une modification du traitement. 172 Els ont conduit à l'arrêt définitif du traitement, 17 Els ont entraîné une baisse de dose et 1 El a conduit à une augmentation de dose.

Parmi les Els ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement les plus fréquemment rapportés étaient : neuropathie périphérique, éruption cutanée, toxicité cutanée, éruption cutanée toxique, éruption maculo-papulaire, dermatite bulleuse, prurit, diarrhée, nécrolyse épidermique toxique, diminution de l'appétit, asthénie, insuffisance rénale aiguë, anémie, érythème, fatigue, pyrexie, nausées et xérose.

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

En cumulatif 10 patients inclus dans l'accès précoce ont présenté des Els d'évolution fatale et 6 patients ont présenté au moins un El mettant en jeu le pronostic vital.

Tous les cas d'évolution fatale et de mise en jeu du pronostic vital rapportés au cours des périodes précédentes ont reçus une notification de suivi au cours de la période du Rapport #4, 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 #4.

Conclusion

Rapport #4, période du 08 avril 2023 au 08 août 2023

Durant cette période, un total de 379 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=377 ; 99,5). Deux demandes d'accès au traitement ont été refusées.

Deux cent cinq (205) fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System. Les principales raisons d'arrêt définitifs renseignées sur la plateforme ont été : progression de la maladie (n=128), décès (n=30), toxicité cutanée (n=10), raison non renseignée (n=7), effet indésirable autre que toxicité cutanée (n=6).

Sur la période du Rapport #4, 57 cas de pharmacovigilance initiaux (34 graves dont 4 d'évolution fatale, 23 non graves) ainsi que 44 notifications de suivi (34 graves dont 6 d'évolution fatale et 10 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 08 août 2023)

Depuis l'ouverture de l'accès précoce, un total de 1380 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=1373 ; 99,5%). Sept demandes d'accès au traitement (0,5%) ont été refusées.

Quatre cent trente et une (431) fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System.

En cumulatif depuis le début de l'accès précoce, 1373 patients ont été inclus et 150 cas de pharmacovigilance ont été rapportés à la pharmacovigilance Astellas et/ou directement aux Autorités de santé.

Ces 150 cas comprennent 92 cas graves incluant 10 cas d'évolution fatale et 58 cas non graves.

A noter pour les cas d'évolution fatale, plusieurs facteurs de complications 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.