
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [Padcev – Enfortumab Vedotin]

Report n° [5] Période couverte : 9 août 2023 au 30 Juin 2024

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 #5, période du 09 août 2023 au 30 juin 2024)

Un total de 1223 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=1196). Six (6) (0,5%) demandes d'accès au traitement ont été refusées car les patients ne remplissaient pas les critères d'éligibilité du PUT-RD ou ont été enregistrés deux fois dans le programme par erreur. [voir tableau1]

Huit cent cinq (805) fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues sur la plateforme MyAccess Program System.

Suivi des patients (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 30 juin 2024)

Un total de 2617 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). Treize (13) demandes d'accès au traitement ont été refusées car les patients ne remplissaient pas les critères d'éligibilité du PUT-RD ou ont été enregistrés deux fois dans le programme par erreur [voir tableau 1].

Mille deux cent trente-quatre (1234) 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 #5	Nombre de patients (N) Cumulatif
Approuvé	1196	2567
Non approuvé	6	13
Total (incluant les patients sous revue d'éligibilité ou dont le formulaire de demande d'accès est incomplet)	1223	2617

Tableau 2 : Raisons d'arrêt définitif de traitement renseignées dans la plateforme MyAccess Program System (au 30 juin 2024)

Raison de l'arrêt définitif	Nombre de patients (N) Rapport #5	Nombre de patients (N) Cumulatif
Progression de la maladie	481	730
Décès	126	199
Raison non renseignée	30	61
Toxicité cutanée	30	50
Effet indésirable autre que toxicité cutanée	52	69
Autre raison	39	59
Effet thérapeutique non satisfaisant	6	12
Patient ne remplissant plus les critères d'éligibilité	11	16
Souhait du patient d'arrêter le traitement	24	31
Effet indésirable	0	1

Evénement indésirable : pneumopathie	1	1
Patient perdu de vue	5	5
Total	805	1234

Caractéristiques générales des patients (Rapport #5, période du 09 août 2023 au 30 juin 2024)

Sur les 1196 patients approuvés, 959 étaient des hommes et 237 des femmes (ratio : 4,05). L'âge médian était de 73 ans (34 -92 ans) et le poids médian de 72,0 kg (32,0 – 180 kg). La majorité des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (63,1 %) [voir tableau 3].

Caractéristiques générales des patients (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 30 juin 2024)

Sur les 2567 patients approuvés, 2019 étaient des hommes et 548 des femmes (ratio : 3,68). L'âge médian était de 72 ans (34 -94 ans) et le poids médian de 72,0 kg (32,0 - 180 kg). La majorité des patients avaient un score de performance ECOG de 1 (65,5 %) [voir tableau 3].

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

Variable	Catégorie/ Statistique	Enfortumab vedotin (n = 1196) Rapport #5	Enfortumab vedotin (n = 2567) Cumulatif
Sexe, n (%)	Homme	959 (80,2%)	2019 (78,7%)
	Femme	237 (19,8%)	548 (21,3%)
	Ratio	4,05	3,68
Age (ans)	n	1196	2567
	Moyenne	71,1	70,4
	SD	9,4	9,4
	Min	34	34
	Médiane	73,0	72,0
	Max	92	94
Age Groupe (ans), n (%)	< 65	260 (21,7%)	596 (23,2%)
	≥ 65 to < 75	439 (36,7%)	1025 (39,9%)
	≥ 75	497 (41,6%)	946 (36,9%)
Poids (kg)	n	1196	2567
	Moyenne	73,41	73,21
	SD	16,47	16,13
	Min	32,0	32,0
	Médiane	72,00	72,00
	Max	180,0	180,0
Score ECOG	0	231 (19,3%)	496 (19,3%)
	1	755 (63,1%)	1682 (65,5%)
	2	201 (16,8%)	374 (14,6%)
	3	9 (0,8%)	15 (0,6%)
	4	0 (0,0%)	0 (0,0%)

SD : Standard Deviation (écart type)

Caractéristiques de la maladie (Rapport #5, période du 09 août 2023 au 30 juin 2024)

Sur les 1196 patients, 1161 (97,1 %) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 35 (2,9 %) patients étaient atteints d'un cancer urothélial localement avancé [voir tableau 4].

Caractéristiques de la maladie (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 30 juin 2024)

Sur les 2567 patients, 2502 (97,5%) étaient atteints d'un cancer urothélial métastatique et 65 (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 #5 (n = 1196)	Enfortumab vedotin Cumulatif (n = 2567)
Cancer urothélial localement avancé	Oui	35 (2,9%)	65 (2,5%)
Cancer urothélial métastatique	Oui	1161 (97,1%)	2567 (97,5%)
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du PD-1 ou du PD- L1*	Oui	1196 (100%)	2567 (100%)
	Non	0 (0%)	0 (0%)
Ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine*	Oui	1191 (99,6%)	2562 (99,8%)
	Non	5 (0,4%)	5 (0,2%)

*La proportion de patients ayant reçu précédemment un traitement par inhibiteur de PD-1 / PD-L1 ou ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine est issue de champs libres renseignés par le médecin traitant.

Caractéristiques des prescripteurs (Rapport #5, période du 09 août 2023 au 30 juin 2024)

Au total, 266 centres ont eu des patients approuvés dans l'accès précoce. L'Ile-de-France est la région qui a enregistré le plus de patients, avec n=47 centres (17,7%).

Caractéristiques des prescripteurs (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 30 juin 2024)

Au total, 301 centres ont eu des patients approuvés dans l'accès précoce. L'Ile-de-France est la région qui a enregistré le plus de patients, avec n=53 centres (17,6%).

Conclusions sur la population (Rapport #5, période du 09 août 2023 au 30 juin 2024)

Un total de 1223 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). Six (0,5%) demandes d'accès au traitement (0,5%) ont été refusées car les patients ne remplissaient pas les critères d'éligibilité du PUT-RD ou ont été enregistrés deux fois dans le programme par erreur.

Conclusions sur la population (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 30 juin 2024)

Un total de 2617 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). Treize (0,5%) demandes d'accès au traitement (0,5%) ont été refusées car les patients ne remplissaient pas les critères d'éligibilité du PUT-RD ou ont été enregistrés deux fois dans le programme par erreur.

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#5, période du 09 août 2023 au 30 juin 2024

Au cours de la période considérée, 268 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 268 patients.

Ces 268 cas comprennent :

- 217 cas initiaux : 129 graves dont 12 cas d'évolution fatale et 88 non graves dont 44 cas comprenant des situations spéciales.
- 51 notifications de suivi de cas initialement reçus sur les périodes précédentes : 32 graves dont 6 cas d'évolution fatale et 19 non graves.

Ces 268 cas comprennent 340 EIs (Effets Indésirables) graves et 215 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 #5, par System Organ Class (SOC) et Preferred Term (PT)

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Blood and lymphatic system disorders	13	14	3	3	16	17
Anaemia	6	0	3	0	9	0
Bone marrow failure	0	2	0	0	0	2
Eosinophilia	0	1	0	0	0	1
Febrile bone marrow aplasia	0	2	0	0	0	2
Febrile neutropenia	5	2	0	0	5	2
Haematotoxicity	0	0	0	1	0	1
Leukopenia	0	1	0	0	0	1
Lymphopenia	0	0	0	2	0	2
Neutropenia	2	1	0	0	2	1
Pancytopenia	0	1	0	0	0	1
Thrombocytopenia	0	4	0	0	0	4
Ear and labyrinth disorders	0	0	0	2	0	2
Vertigo	0	0	0	2	0	2
Endocrine disorders	0	1	0	0	0	1
Hypercalcaemia of malignancy	0	1	0	0	0	1
Eye disorders	0	1	0	2	0	3
Blepharitis	0	0	0	1	0	1
Immune-mediated uveitis	0	1	0	0	0	1
Lacrimation increased	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	13	10	13	2	26	12
Abdominal compartment syndrome	0	1	0	0	0	1
Abdominal pain	0	3	0	1	0	4
Colitis	0	2	0	0	0	2
Constipation	0	1	0	0	0	1
Diarrhoea	8	0	9	0	17	0
Diarrhoea haemorrhagic	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorder	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal obstruction	0	1	0	0	0	1
Nausea	3	0	1	0	4	0
Stomatitis	1	0	1	0	2	0
Vomiting	1	0	2	0	3	0
General disorders and administration site conditions	6	31	7	45	13	76
Adverse drug reaction*	0	0	0	10	0	10
Adverse event*	0	0	0	9	0	9
Asthenia	0	10	0	9	0	19

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Condition aggravated	2	5	0	1	2	6
Death	0	1	0	0	0	1
Drug ineffective	0	0	0	3	0	3
Fatigue	2	0	4	0	6	0
Feeling hot	0	0	0	1	0	1
General physical health deterioration	0	5	0	2	0	7
Ill-defined disorder	0	0	0	1	0	1
Implant site erythema	0	1	0	0	0	1
Mucosal inflammation	0	3	0	2	0	5
Mucosal toxicity	0	0	0	1	0	1
Multiple organ dysfunction syndrome	0	4	0	0	0	4
Pain	0	0	0	1	0	1
Pyrexia	0	2	0	1	0	3
Therapeutic product effect decreased	0	0	0	1	0	1
Therapeutic product effect incomplete	0	0	0	3	0	3
Xerosis	2	0	3	0	5	0
Hepatobiliary disorders	0	6	0	2	0	8
Cholestasis	0	1	0	0	0	1
Hepatic cytolysis	0	1	0	0	0	1
Hepatic function abnormal	0	0	0	1	0	1
Hepatitis	0	1	0	0	0	1
Hepatotoxicity	0	2	0	0	0	2
Hyperbilirubinaemia	0	1	0	0	0	1
Jaundice	0	0	0	1	0	1
Immune system disorders	0	4	0	0	0	4
Anaphylactic reaction	0	1	0	0	0	1
Cytokine release syndrome	0	1	0	0	0	1
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1	0	0	0	1
Hypersensitivity	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations	0	30	4	6	4	36
Bacteraemia	0	1	0	0	0	1
Bacterial infection	0	1	0	0	0	1
Conjunctivitis	0	0	4	0	4	0
COVID-19	0	0	0	1	0	1
Device related sepsis	0	1	0	0	0	1
Enterobacter infection	0	0	0	1	0	1
Erysipelas	0	2	0	0	0	2
Escherichia urinary tract infection	0	2	0	0	0	2
Fungal infection	0	1	0	0	0	1
Implant site infection	0	1	0	0	0	1

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Infected fistula	0	1	0	0	0	1
Infection	0	0	0	1	0	1
Klebsiella urinary tract infection	0	1	0	0	0	1
Oral candidiasis	0	1	0	1	0	2
Pneumonia	0	4	0	0	0	4
Prostatitis Escherichia coli	0	1	0	0	0	1
Pustule	0	0	0	1	0	1
Sepsis	0	6	0	0	0	6
Septic shock	0	4	0	0	0	4
Urinary tract infection	0	1	0	1	0	2
Urosepsis	0	2	0	0	0	2
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	3	0	3
Fall	0	0	0	1	0	1
Off label use	0	0	0	1	0	1
Underdose	0	0	0	1	0	1
Investigations	6	3	4	2	10	5
Aspartate aminotransferase increased	1	0	0	0	1	0
Blood pressure abnormal	0	1	0	0	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	0	0	1	0	1
Hepatic enzyme increased	0	0	0	1	0	1
Weight decreased	5	0	4	0	9	0
Metabolism and nutrition disorders	17	2	7	2	24	4
Abnormal loss of weight	1	0	0	0	1	0
Decreased appetite	5	0	3	0	8	0
Diabetes mellitus inadequate control	0	1	0	0	0	1
Diabetic ketoacidosis	6	0	0	0	6	0
Diabetic metabolic decompensation	1	0	0	0	1	0
Hyperglycaemia	4	0	4	0	8	0
Hypokalaemia	0	1	0	0	0	1
Hyponatraemia	0	0	0	1	0	1
Malnutrition	0	0	0	1	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	1	0	2	2	3
Back pain	0	0	0	1	0	1
Bursitis	0	0	0	1	0	1
Muscular weakness	2	0	0	0	2	0

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Musculoskeletal disorder	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorders	56	8	7	0	63	8
Altered state of consciousness	0	1	0	0	0	1
Burning sensation	0	0	1	0	1	0
Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	0	1
Dysgeusia	2	0	3	0	5	0
Hypoaesthesia	2	0	1	0	3	0
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
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	43	0	0	0	43	0
Neurotoxicity	1	0	0	0	1	0
Peripheral motor neuropathy	1	0	0	0	1	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	1	0	1	0	2	0
Peripheral sensory neuropathy	4	0	0	0	4	0
Restless legs syndrome	0	1	0	0	0	1
Somnolence	0	1	0	0	0	1
Taste disorder	0	0	1	0	1	0
Toxic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
Toxic neuropathy	1	0	0	0	1	0
Psychiatric disorders	0	2	0	4	0	6
Confusional state	0	0	0	2	0	2
Depression	0	1	0	0	0	1
Disorientation	0	0	0	1	0	1
Insomnia	0	0	0	1	0	1
Sleep disorder	0	1	0	0	0	1
Renal and urinary disorders	0	17	0	1	0	18
Acute kidney injury	0	6	0	0	0	6
Haematuria	0	1	0	0	0	1
Haemorrhage urinary tract	0	1	0	0	0	1
Microalbuminuria	0	0	0	1	0	1
Pollakiuria	0	1	0	0	0	1
Renal failure	0	4	0	0	0	4
Renal impairment	0	2	0	0	0	2
Renal tubular disorder	0	1	0	0	0	1
Tubulointerstitial nephritis	0	1	0	0	0	1
Reproductive system and breast disorders	0	1	0	1	0	2
Genital lesion	0	1	0	0	0	1
Prostatitis	0	0	0	1	0	1

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	7	0	1	2	8
Acute respiratory failure	0	1	0	0	0	1
Interstitial lung disease	2	1	0	0	2	1
Lung disorder	0	1	0	1	0	2
Pulmonary embolism	0	1	0	0	0	1
Respiratory distress	0	2	0	0	0	2
Respiratory failure	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	58	27	64	26	122	53
Acute generalised exanthematous pustulosis	0	1	0	0	0	1
Alopecia	1	0	3	0	4	0
Angioedema	0	1	0	0	0	1
Blister	2	0	1	0	3	0
Dermatitis bullous	8	0	0	0	8	0
Dermatitis exfoliative generalised	1	0	0	0	1	0
Drug eruption	0	1	0	0	0	1
Dry skin	1	0	2	0	3	0
Eczema	1	0	1	0	2	0
Erythema	5	0	10	0	15	0
Lichenification	0	0	0	1	0	1
Nail toxicity	0	0	0	1	0	1
Palmar erythema	0	0	0	1	0	1
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	1	0	0	0	1
Pemphigoid	1	0	0	0	1	0
Pemphigus	0	1	0	0	0	1
Prurigo	0	0	0	2	0	2
Pruritus	5	0	13	0	18	0
Rash	8	0	13	0	21	0
Rash erythematous	1	0	7	0	8	0
Rash macular	0	0	2	0	2	0
Rash maculo-papular	5	0	3	0	8	0
Rash papular	0	0	1	0	1	0
Rash pruritic	3	0	3	0	6	0
Rash vesicular	0	0	1	0	1	0
Scab	0	1	0	0	0	1
Skin depigmentation	0	1	0	0	0	1
Skin erosion	0	0	0	1	0	1
Skin exfoliation	1	0	2	0	3	0
Skin hyperpigmentation	0	0	0	1	0	1

SOC Preferred Term	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Skin lesion	0	1	0	3	0	4
Skin lesion inflammation	0	0	0	1	0	1
Skin plaque	0	0	0	1	0	1
Skin reaction	0	1	0	1	0	2
Skin toxicity	0	8	0	11	0	19
Skin ulcer	0	0	0	1	0	1
Stevens-Johnson syndrome	2	2	0	0	2	2
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	3	0	2	0	5	0
Toxic epidermal necrolysis	4	5	0	0	4	5
Toxic erythema of chemotherapy	0	3	0	0	0	3
Toxic skin eruption	6	0	0	0	6	0
Urticaria	0	0	0	1	0	1
Vascular disorders	0	2	0	2	0	4
Haemodynamic instability	0	1	0	0	0	1
Hypertension	0	0	0	1	0	1
Hypotension	0	1	0	0	0	1
Venoocclusive disease	0	0	0	1	0	1
Grand Total	173	167	109	106	282	273

*Terme rapporté par le médecin, suivi en cours/non reçu

Le caractère attendu/inattendu a été défini par rapport au RCP en vigueur.

Modification/Arrêt définitif du traitement

445 Els ont nécessité une modification du traitement. 34 Els ont entraîné une baisse de dose, 411 Els ont conduit à l'arrêt définitif du traitement

Parmi les Els ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement les plus fréquemment rapportés étaient : neuropathie périphérique, toxicité cutanée, éruption cutanée, asthénie, prurit, érythème, et diarrhée.

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

18 cas d'évolution fatale (12 initiaux, 6 notifications de suivi de cas initialement reçus sur la période précédente) et 8 cas de mise en jeu du pronostic vital (4 initiaux, 4 notifications de suivi de cas initialement reçus sur la période précédente) concernant respectivement 18 et 8 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, choc septique, syndrome de défaillance multiviscérale (pour chacun des Els n=4), sepsis (n=3), neutropénie fébrile, insuffisance rénale,

affection aggravée (pour chacun des Els n=2), infection bactérienne, insuffisance de la moelle osseuse, hémorragie cérébrale, décès, sepsis lié au dispositif, acidocétose diabétique, aplasie de la moelle osseuse fébrile, infection fongique, instabilité hémodynamique, hypokaliémie, infection au site de l'implant, encéphalopathie métabolique, détresse respiratoire, toxicité cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, thrombocytopénie, éruption cutanée toxique, sepsis urinaire (pour chacun des Els n=1).

- Les Els avec mise en jeu du pronostic vital sont listés ci-dessous :
Sepsis, syndrome de Stevens-Johnson (pour chacun des Els n=2), pression artérielle anormale, insuffisance de la moelle osseuse, colite, syndrome de libération des cytokines, dépression, éruption d'origine médicamenteuse, test Escherichia positif, infection des voies urinaires par Escherichia, détérioration générale de l'état de santé, pneumopathie interstitielle, neutropénie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, pollakiurie, prostatite à Escherichia coli (pour chacun des Els n=1).

Nouveau signal de sécurité

Le RCP a été mis à jour pour inclure le sepsis, l'acidocétose diabétique et les réactions liées à la perfusion, conformément à la recommandation du PRAC.

Un nouveau signal d'hyperpigmentation cutanée a été confirmé au cours de la période couverte par le rapport #5. La section 4.8 du Company Core Data Sheet (CCDS) (v8.0) a été mise à jour pour inclure les effets indésirables d'hyperpigmentation cutanée, troubles de la pigmentation et décoloration de la peau. Les mises à jour du RCP sont en cours.

La balance bénéfice-risque globale d'EV reste positive.

Période cumulée du 08 juillet 2022 au 30 juin 2024

En cumulatif depuis le début de l'accès précoce, 2567 patients ont été inclus et 366 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant 366 patients.

Ces 366 cas comprennent :

- 220 cas graves incluant 22 cas d'évolution fatale
- 146 cas non graves incluant 54 cas de situations spéciales

Ces 366 cas comprennent 475 Els graves, 289 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 ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Blood and lymphatic system disorders	16	21	3	3	19	24
Agranulocytosis	0	1	0	0	0	1
Anaemia	7	0	3	0	10	0
Bicytopenia	0	1	0	0	0	1
Bone marrow failure	0	3	0	0	0	3
Eosinophilia	0	1	0	0	0	1
Febrile bone marrow aplasia	0	3	0	0	0	3
Febrile neutropenia	5	3	0	0	5	3
Haematotoxicity	0	0	0	1	0	1
Leukopenia	0	2	0	0	0	2
Lymphopenia	0	0	0	2	0	2
Neutropenia	4	1	0	0	4	1
Pancytopenia	0	2	0	0	0	2
Thrombocytopenia	0	4	0	0	0	4
Cardiac disorders	0	1	0	0	0	1
Myocardial infarction	0	1	0	0	0	1
Ear and labyrinth disorders	0	0	0	2	0	2
Vertigo	0	0	0	2	0	2
Endocrine disorders	0	2	0	0	0	2
Hypercalcaemia of malignancy	0	1	0	0	0	1
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
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	18	16	18	8	36	24
Abdominal compartment syndrome	0	1	0	0	0	1
Abdominal pain	0	3	0	1	0	4
Aphthous ulcer	1	0	0	0	1	0
Colitis	0	2	0	0	0	2
Constipation	0	3	0	0	0	3
Defaecation urgency	0	0	0	1	0	1
Diarrhoea	11	0	11	0	22	0
Diarrhoea haemorrhagic	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorder	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal haemorrhage	0	1	0	0	0	1

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Gastrointestinal motility disorder	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal obstruction	0	1	0	0	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	4	0	2	0	6	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
Vomiting	1	0	2	0	3	0
General disorders and administration site conditions	7	39	11	55	18	94
Administration site extravasation	0	1	0	0	0	1
Adverse drug reaction	0	0	0	10	0	10
Adverse event	0	0	0	9	0	9
Asthenia	0	14	0	13	0	27
Catheter site erythema	0	0	0	1	0	1
Chills	0	0	0	1	0	1
Condition aggravated	2	5	0	1	2	6
Death	0	1	0	0	0	1
Drug ineffective	0	0	0	3	0	3
Fatigue	3	0	8	0	11	0
Feeling hot	0	0	0	2	0	2
General physical health deterioration	0	5	0	2	0	7
Ill-defined disorder	0	0	0	1	0	1
Implant site erythema	0	1	0	0	0	1
Inflammation	0	0	0	1	0	1
Injection site vesicles	0	0	0	1	0	1
Mucosal inflammation	0	3	0	3	0	6
Mucosal toxicity	0	0	0	1	0	1
Multiple organ dysfunction syndrome	0	4	0	0	0	4
Oedema peripheral	0	1	0	0	0	1
Pain	0	0	0	1	0	1
Pyrexia	0	4	0	1	0	5
Therapeutic product effect decreased	0	0	0	1	0	1
Therapeutic product effect incomplete	0	0	0	3	0	3
Xerosis	2	0	3	0	5	0

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Hepatobiliary disorders	0	10	0	2	0	12
Cholestasis	0	2	0	0	0	2
Hepatic cytolysis	0	3	0	0	0	3
Hepatic function abnormal	0	0	0	1	0	1
Hepatitis	0	1	0	0	0	1
Hepatotoxicity	0	2	0	0	0	2
Hyperbilirubinaemia	0	1	0	0	0	1
Jaundice	0	0	0	1	0	1
Liver injury	0	1	0	0	0	1
Immune system disorders	0	5	0	0	0	5
Anaphylactic reaction	0	1	0	0	0	1
Cytokine release syndrome	0	1	0	0	0	1
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1	0	0	0	1
Hypersensitivity	0	2	0	0	0	2
Infections and infestations	0	36	5	7	5	43
Bacteraemia	0	1	0	0	0	1
Bacterial infection	0	1	0	0	0	1
Conjunctivitis	0	0	5	0	5	0
COVID-19	0	0	0	1	0	1
Device related sepsis	0	1	0	0	0	1
Enterobacter infection	0	0	0	1	0	1
Erysipelas	0	2	0	0	0	2
Escherichia sepsis	0	1	0	0	0	1
Escherichia urinary tract infection	0	2	0	0	0	2
Fungal infection	0	1	0	0	0	1
Herpes zoster	0	1	0	0	0	1
Implant site infection	0	1	0	0	0	1
Infected fistula	0	1	0	0	0	1
Infection	0	0	0	1	0	1
Klebsiella infection	0	1	0	0	0	1
Klebsiella urinary tract infection	0	1	0	0	0	1
Oral candidiasis	0	1	0	1	0	2
Pneumonia	0	5	0	0	0	5
Prostatitis Escherichia coli	0	1	0	0	0	1
Pustule	0	0	0	1	0	1
Sepsis	0	6	0	0	0	6
Septic shock	0	4	0	0	0	4
Urinary tract infection	0	1	0	2	0	3
Urinary tract infection bacterial	0	1	0	0	0	1
Urosepsis	0	3	0	0	0	3

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	3	0	3
Fall	0	0	0	1	0	1
Off label use	0	0	0	1	0	1
Underdose	0	0	0	1	0	1
Investigations	7	5	5	3	12	8
Aspartate aminotransferase increased	1	0	0	0	1	0
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	1	0	2
Hepatic enzyme increased	0	0	0	1	0	1
Transaminases increased	0	1	0	0	0	1
Weight decreased	6	0	5	0	11	0
Metabolism and nutrition disorders	24	6	9	4	33	10
Abnormal loss of weight	1	0	0	0	1	0
Decreased appetite	8	0	5	0	13	0
Dehydration	0	0	0	1	0	1
Diabetes mellitus	0	2	0	0	0	2
Diabetes mellitus inadequate control	0	2	0	0	0	2
Diabetic ketoacidosis	6	0	0	0	6	0
Diabetic metabolic decompensation	3	0	0	0	3	0
Hyperglycaemia	6	0	4	1	10	1
Hypokalaemia	0	1	0	0	0	1
Hyponatraemia	0	0	0	1	0	1
Malnutrition	0	0	0	1	0	1
Type 1 diabetes mellitus	0	1	0	0	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	4	0	3	2	7
Arthralgia	0	1	0	0	0	1
Back pain	0	1	0	2	0	3
Bursitis	0	0	0	1	0	1
Limb discomfort	0	1	0	0	0	1
Muscular weakness	2	0	0	0	2	0
Musculoskeletal disorder	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorders	78	11	7	0	85	11
Altered state of consciousness	0	1	0	0	0	1
Burning sensation	0	0	1	0	1	0
Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	0	1

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	0	1	0	0	0	1
Dysgeusia	2	0	3	0	5	0
Hypoaesthesia	4	0	1	0	5	0
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
Memory impairment	0	2	0	0	0	2
Metabolic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
Neuralgia	1	0	0	0	1	0
Neuropathy peripheral	59	0	0	0	59	0
Neurotoxicity	2	0	0	0	2	0
Paraesthesia	1	0	0	0	1	0
Peripheral motor neuropathy	1	0	0	0	1	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	1	0	1	0	2	0
Peripheral sensory neuropathy	5	0	0	0	5	0
Restless legs syndrome	0	2	0	0	0	2
Somnolence	0	1	0	0	0	1
Taste disorder	1	0	1	0	2	0
Toxic encephalopathy	0	1	0	0	0	1
Toxic neuropathy	1	0	0	0	1	0
Psychiatric disorders	0	2	0	4	0	6
Confusional state	0	0	0	2	0	2
Depression	0	1	0	0	0	1
Disorientation	0	0	0	1	0	1
Insomnia	0	0	0	1	0	1
Sleep disorder	0	1	0	0	0	1
Renal and urinary disorders	0	25	0	1	0	26
Acute kidney injury	0	9	0	0	0	9
End stage renal disease	0	1	0	0	0	1
Haematuria	0	3	0	0	0	3
Haemorrhage urinary tract	0	1	0	0	0	1
Microalbuminuria	0	0	0	1	0	1
Pollakiuria	0	1	0	0	0	1
Pyelocaliectasis	0	1	0	0	0	1
Renal failure	0	5	0	0	0	5
Renal impairment	0	2	0	0	0	2
Renal tubular disorder	0	1	0	0	0	1
Tubulointerstitial nephritis	0	1	0	0	0	1
Reproductive system and breast disorders	0	2	0	2	0	4
Genital lesion	0	1	0	0	0	1
Genital rash	0	0	0	1	0	1

	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
SOC Preferred Term	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Genital ulceration	0	1	0	0	0	1
Prostatitis	0	0	0	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	10	0	3	2	13
Acute respiratory failure	0	1	0	0	0	1
Dysphonia	0	0	0	1	0	1
Dyspnoea	0	1	0	0	0	1
Epistaxis	0	0	0	1	0	1
Interstitial lung disease	2	1	0	0	2	1
Lung disorder	0	2	0	1	0	3
Pulmonary embolism	0	1	0	0	0	1
Respiratory distress	0	2	0	0	0	2
Respiratory failure	0	2	0	0	0	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	81	36	86	37	167	73
Acute generalised exanthematous pustulosis	0	1	0	0	0	1
Alopecia	1	0	4	0	5	0
Angioedema	0	1	0	0	0	1
Blister	2	0	1	0	3	0
Dermatitis bullous	10	0	0	0	10	0
Dermatitis exfoliative	1	0	0	0	1	0
Dermatitis exfoliative generalised	1	0	0	0	1	0
Drug eruption	0	1	0	0	0	1
Dry skin	1	0	3	0	4	0
Eczema	3	0	1	0	4	0
Epidermal necrosis	1	0	0	0	1	0
Erythema	7	0	12	0	19	0
Fixed eruption	0	0	0	1	0	1
Lichenification	0	0	0	1	0	1
Lichenoid keratosis	0	2	0	0	0	2
Nail toxicity	0	0	0	1	0	1
Palmar erythema	0	0	0	1	0	1
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	1	2	0	3	1
Pemphigoid	1	0	0	0	1	0
Pemphigus	0	1	0	0	0	1
Prurigo	0	0	0	2	0	2
Pruritus	8	0	14	0	22	0
Rash	10	0	19	0	29	0
Rash erythematous	2	0	10	0	12	0
Rash macular	1	0	2	0	3	0

SOC Preferred Term	Number of Serious ADRs		Number of Non-Serious ADRs		Total Number of ADRs	
	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Rash maculo-papular	6	1	6	0	12	1
Rash papular	1	0	1	0	2	0
Rash pruritic	3	0	4	0	7	0
Rash vesicular	0	0	1	0	1	0
Scab	0	1	0	0	0	1
Skin depigmentation	0	1	0	0	0	1
Skin erosion	0	0	0	1	0	1
Skin exfoliation	3	0	3	0	6	0
Skin hyperpigmentation	0	0	0	1	0	1
Skin lesion	0	1	0	3	0	4
Skin lesion inflammation	0	0	0	1	0	1
Skin mass	0	1	0	0	0	1
Skin plaque	0	0	0	1	0	1
Skin reaction	0	1	0	2	0	3
Skin toxicity	0	10	0	19	0	29
Skin ulcer	0	0	0	1	0	1
Stevens-Johnson syndrome	2	2	0	0	2	2
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	3	0	3	0	6	0
Toxic epidermal necrolysis	4	8	0	0	4	8
Toxic erythema of chemotherapy	0	3	0	0	0	3
Toxic skin eruption	9	0	0	0	9	0
Urticaria	0	0	0	2	0	2
Vascular disorders	0	3	0	2	0	5
Haemodynamic instability	0	1	0	0	0	1
Hypertension	0	0	0	1	0	1
Hypotension	0	2	0	0	0	2
Venoocclusive disease	0	0	0	1	0	1
Grand Total	235	240	146	143	381	383

**Terme rapporté par le médecin, suivi en cours/non reçu*

Le caractère attendu/inattendu a été défini par rapport au RCP en vigueur.

Modification/Arrêt définitif du traitement

560 EIs ont nécessité une modification du traitement. Parmi ces 560 EIs, 508 EIs ont conduit à l'arrêt définitif du traitement, 51 EIs ont entraîné une baisse de dose et 1 EI a conduit à une augmentation de dose.

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

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

En cumulatif 22 patients inclus dans l'accès précoce ont présenté des Els d'évolution fatale et 10 patients ont présenté au moins un EI mettant en jeu le pronostic vital.

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

- Nécrolyse épidermique toxique (Els n=8), choc septique, syndrome de défaillance multiviscérale (pour chacun des Els n=4), sepsis, neutropénie fébrile (pour chacun des Els n=3), insuffisance rénale, sepsis urinaire, aplasie de la moelle osseuse fébrile, affection aggravée (pour chacun des Els n=2), encéphalopathie métabolique, sepsis lié au dispositif, hémorragie cérébrale, infection bactérienne, agranulocytose, toxicité cutanée, ulcération buccale, détresse respiratoire, sepsis à *Escherichia coli*, décès, acidocétose diabétique, syndrome de Stevens-Johnson, insuffisance de la moelle osseuse, occlusion de l'intestin grêle, infection fongique, thrombocytopénie, ulcération génitale, instabilité hémodynamique, hypokaliémie, infection au site de l'implant, éruption cutanée toxique, (pour chacun des Els n=1).
- Les Els avec mise en jeu du pronostic vital sont listés ci-dessous :
Sepsis, syndrome de Stevens-Johnson (pour chacun des Els n=2), éruption maculopapulaire, neutropénie, hypotension, syndrome de libération des cytokines, pollakiurie, dépression, colite, éruption d'origine médicamenteuse, pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale terminale, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, test *Escherichia* positif, prostatite à *Escherichia coli*, infection des voies urinaires par *Escherichia coli*, Insuffisance respiratoire, insuffisance de la moelle osseuse, pression artérielle anormale, aplasie de la moelle osseuse fébrile, et détérioration générale de l'état de santé (pour chacun des Els n=1).

Conclusion

Rapport#5, période du 09 août 2023 au 30 juin 2024

Durant cette période, un total de 1223 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=1196 ; 97,8%). Six (0,5%) demandes d'accès au traitement ont été refusées.

Huit cent cinq (805) 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=481), décès (n=126), toxicité cutanée (n=30) et effet indésirable autre que toxicité cutanée (n=52).

Sur la période du Rapport #5, 217 cas de pharmacovigilance initiaux (129 graves dont 12 d'évolution fatale, 88 non graves) ainsi que 51 notifications de suivi (32 graves dont 6 d'évolution fatale et 19 non graves) ont été rapportés à la pharmacovigilance Astellas et/ou directement aux Autorités de santé.

Le RCP a été mis à jour pour inclure le sepsis, l'acidocétose diabétique et les réactions liées à la perfusion, conformément à la recommandation du PRAC.

Un nouveau signal d'hyperpigmentation cutanée a été confirmé au cours de la période couverte par le rapport #5. La section 4.8 du CCDS (v8.0) a été mise à jour pour inclure les effets indésirables d'hyperpigmentation cutanée, troubles de la pigmentation et décoloration de la peau. Les mises à jour du RCP sont en cours.

La balance bénéfice-risque globale d'EV reste positive.

Conclusion (Période cumulée du 08 juillet 2022 au 30 juin 2024)

Depuis l'ouverture de l'accès précoce, un total de 2617 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=2567 ; 98,1%). Treize (13) demandes d'accès au traitement (0,5%) ont été refusées.

Mille deux cent trente-quatre (1234) 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=730), décès (n=199), toxicité cutanée (n=50) et effet indésirable autre que toxicité cutanée (n=69).

En cumulatif depuis le début de l'accès précoce, 2567 patients ont été inclus et 366 cas de pharmacovigilance ont été rapportés à la pharmacovigilance Astellas et/ou directement aux Autorités de santé.

Ces 366 cas comprennent 220 cas graves incluant 22 cas d'évolution fatale et 146 cas non graves.

Le RCP a été mis à jour pour inclure le sepsis, l'acidocétose diabétique et les réactions liées à la perfusion, conformément à la recommandation du PRAC.

Un nouveau signal d'hyperpigmentation cutanée a été confirmé au cours de la période couverte par le rapport #5. La section 4.8 du CCDS (v8.0) a été mise à jour pour inclure les effets indésirables d'hyperpigmentation cutanée, troubles de la pigmentation et décoloration de la peau. Les mises à jour du RCP sont en cours.

La balance bénéfice-risque globale d'EV reste positive.