

Décision n° 2025.0060/DC/SEM du 20 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ELAHERE (mirvetuximab soravtansine)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 février 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ABBVIE pour la spécialité ELAHERE (mirvetuximab soravtansine), reçue le 19 novembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 novembre 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 24 janvier et 5 février 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 27 janvier et 6 février 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 février 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ELAHERE (mirvetuximab soravtansine), dans l'indication « traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR α), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ABBVIE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le cancer de l'ovaire touche environ 5 000 patientes par an en France. Il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, de 43% (la médiane de survie globale pour celles concernées par cette indication est d'environ 12 mois). Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patientes peut être altérée durablement.
- Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en matière de survie sans progression et de la survie globale a été démontrée dans la population globale en intention de traiter (ITT) avec ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur, avec une tolérance jugée acceptable.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave, et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.
- Ce médicament est susceptible d'être innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis des standards de prise en charge du cancer de l'ovaire au stade avancé, après 1 à 3 lignes de traitement, résistant aux sels de platine et présentant une expression tumorale élevée des FR α dans une étude de phase III (MIRASOL), contrôlée, randomisée, en ouvert. Un gain en matière de survie sans progression (différence absolue en médiane de 1,64 mois) et de survie globale (différence absolue en médiane de 3,8 mois) a été démontrée pour ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) par rapport aux standards de prise en charge. Le plan de développement clinique est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, et le médicament est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**ELAHERE (mirvetuximab soravtansine)
5 mg/ml – solution à diluer pour perfusion
Flacon 20 ml (CIP : 34009 551 045 8 2)**

du laboratoire ABBVIE

dans l'indication « ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate [FR α], résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 février 2025

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

mirvetuximab soravtansine

ELAHERE 5 mg/mL,

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

- Cancer de l'ovaire
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate [FR α] résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante car le cancer de l'ovaire touche environ 5 000 patientes par an en France. Il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, de 43% (la médiane de survie globale pour celles concernées par cette indication est d'environ 12 mois). Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patientes peut être altérée durablement.

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en matière de survie sans progression et de la survie globale a été démontrée (en ITT) avec ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur, avec une tolérance jugée acceptable.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe plus de traitement approprié.

ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) 5mg/mL, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis des standards de prise en charge du cancer de l'ovaire au stade avancé, après 1 à 3 lignes de traitement, et résistant aux sels de platine, ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieures et présentant une expression tumorale élevée des FR α dans une étude de phase III (MIRASOL), contrôlée, randomisée, en ouvert. Les

résultats du hazard ratio sur la survie sans progression ont été dans la population ITT : HR = 0,65 (IC_{95%} [0,52 ; 0,81] ; p < 0,0001) avec une différence absolue en médiane de 1,64 mois. Les résultats concernant la survie globale ont été les suivants dans la population ITT : HR = 0,67 ; IC_{95%}[0,50 ; 0,88] ; p = 0,0046, la différence moyenne sur la survie globale était de 1,56 mois à 18 mois ;

- le plan de développement clinique est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude FORWARD 1 – gel de base du 19 février 2019 (analyse finale de la survie sans progression)	10
3.2.2 Etude MIRASOL – gel de base du 6 mars 2023 (analyse finale de la survie sans progression)	13
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Données issues des études cliniques	19
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	21
3.4 Modification du parcours de soins	21
3.5 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	24
5.2 Absence de traitement approprié	24
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	24
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	24
5.5 Recommandations	25
6. Annexes	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FRα), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures »
DCI (code ATC) Présentations concernées	mirvetuximab soravtansine (L01FX26) ELAHERE 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – Boite de 1 flacon de 20 mL (CIP : 34009 551 045 8 2)
Laboratoire	ABBVIE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 14/11/2024 Date des rectificatifs et teneur : non applicable Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • Médicament orphelin : Oui (EU/3/15/1458, le 19 mars 2015) • Accès compassionnel : Cette spécialité fait l'objet d'un accès compassionnel depuis le 29/08/2022 dans l'indication du traitement des « patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, ayant un statut tumoral positif au récepteur alpha du folate (FRα), résistantes aux sels de platine et en rechute à une à trois lignes de traitement systémique antérieures, à l'exception des patientes réfractaires primaires ».
Posologie dans l'indication évaluée	Pour être éligibles au traitement, les patientes doivent avoir un statut tumoral FRα positif, défini comme un marquage membranaire d'intensité modérée (2+) et/ou forte (3+) dans au moins 75 % des cellules tumorales viables, déterminé par immunohistochimie (IHC), à l'aide d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV) marqué CE dans le but recherché correspondant. Si aucun dispositif médical de DIV marqué CE n'est disponible, un autre test validé doit être utilisé. La dose recommandée d'ELAHERE est de 6 mg/kg de poids idéal ajusté (PIA), administrée une fois toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) en perfusion intraveineuse jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité inacceptable Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps conjugué (un inhibiteur des microtubules conjugué à l'anticorps dirigé contre le récepteur alpha du folate (FRα)) Il s'agit du 1^{er} de la CPT dans l'indication.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Mécanisme d'action	La fonction de la partie anticorps est de se lier aux récepteurs FR α exprimés à la surface des cellules ovariennes cancéreuses. Le DM4 est un inhibiteur des microtubules conjugué à l'anticorps via un linker clivable. Lors de sa liaison aux récepteurs FR α , le mirvetuximab soravtansine est internalisé, suivi de la libération intracellulaire de DM4 par clivage protéolytique. Le DM4 déstabilise le réseau de microtubules dans la cellule, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire par apoptose.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) fait l'objet d'une prise en charge dans plusieurs pays en Europe, aucune décision n'a été rendue disponible pour le moment. Aux Etats-Unis, ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) a d'abord bénéficié d'une procédure accélérée le 14 novembre 2022. Depuis le 22 mars 2024, elle dispose d'une AMM sur la base de l'étude MIRASOL dans l'indication « treatment of adult patients with FRα positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, who have received one to three prior systemic treatment regimens. Select patients for therapy based on an FDA-approved test. »
Autres indications de l'AMM	Non applicable
Rappel des évaluations précédentes	Non applicable
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 12 février 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (audition), Initiative des Malades Atteintes de cancer GYNécologiques (IMAGYN) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de l'ovaire de type épithélial est de loin le plus fréquent des types histologiques et est retrouvé dans environ 90% de ces tumeurs. Parmi les facteurs de risque retenus pour cette pathologie, on note la présence d'une mutation BRCA. Selon l'INCa¹, environ 10% des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Les femmes porteuses d'une altération du gène BRCA1 ou BRCA2, ou celles atteintes par le syndrome de Lynch (altération sur le gène MSH1, MSH6, MLH1 ou PMS2) ont un risque plus élevé de développer un cancer de l'ovaire avec également un âge au diagnostic plus jeune, vers 50 ans.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

¹ INCa. Recommandations professionnelles. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique.

Boulogne-Billancourt : Collection Recommandations & référentiels. Aout 2009.

En règle générale, seules les patientes atteintes d'une forme plus avancée de la maladie présentent des signes cliniques notamment liés à la compression tels que : une distension abdominale, des épanchements (pleuraux ou péritonéaux), et l'apparition de symptômes respiratoires. Ainsi, le cancer de l'ovaire est rarement diagnostiqué à ses premiers stades (stades I/II) et passe souvent inaperçu jusqu'à ce qu'il se soit propagé au-delà de l'ovaire (stades III/IV).

Ainsi, les activités de la vie quotidienne, professionnelle et sociale sont largement impactées et la qualité de vie est d'autant plus diminuée que la patiente rechute. Enfin, le cancer de l'ovaire peut également affecter la qualité de vie des aidants sur le plan physique, psychologique et social. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patientes.

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas par an de cancers de l'ovaire a été estimé à 5 348 en 2023 en France^{Erreur ! Signet non défini.}. La majorité des patientes (75%) sont diagnostiquées à un stade avancé, du fait de l'absence de symptômes ou de symptômes non spécifiques aux stades précoces^{Erreur ! Signet non défini.}.

Les cancers de l'ovaire ont un mauvais pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 43%. Ils sont responsables de 3 500 décès par an².

La majorité (90%) des cancers de l'ovaire sont des cancers épithéliaux. Parmi eux, les carcinomes de haut-grade sont les plus fréquents (70%), suivis par les carcinomes endométrioïdes (10%).

Les principaux facteurs de risque favorisant la survenue de cancer de l'ovaire sont : les antécédents personnels et familiaux, la nulliparité, le surpoids ou l'obésité, une survenue précoce des règles, une ménopause tardive et un âge avancé.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patientes éligibles, la prise en charge initiale du cancer de l'ovaire aux stades avancés (FIGO III ou IV) repose sur une résection chirurgicale maximale, suivie d'une chimiothérapie associant platine et taxane : généralement carboplatine + paclitaxel durant 6 cycles^{1,3}.

Cette chimiothérapie de 1^{ère} ligne peut être associée au bévacicumab, indépendamment du statut BRCA 1/2, chez les patientes de mauvais pronostic (FIGO IIIC ou IV, chirurgie sous-optimale, forte masse tumorale...). En cas d'utilisation en association à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne, le bévacicumab peut être utilisé en traitement d'entretien pendant 15 mois maximum.

Malgré une chirurgie initiale optimale et l'administration de chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel ± bévacicumab, environ deux tiers des patientes rechutent dans les 3 années suivant le traitement. Pour ces femmes, la survie à 5 ans est estimée à 30%⁴.

Ainsi, pour prolonger la réponse, en cas de réponse complète ou partielle à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie par sels de platine, un traitement d'entretien peut être proposé. Le choix du traitement de maintenance est actuellement adapté selon le stade FIGO, l'histologie tumorale, la chirurgie (primaire ou intervalaire après chimiothérapie néoadjuvante), la maladie résiduelle, la réponse à la chimiothérapie, la mutation BRCA et le statut tumoral de la recombinaison homologue⁵. Les recommandations

² INCA. Synthèse : conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire. 2019.

³ Gonzalez-Martin A et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023

⁴ LYNPARZA – Avis de la CT du 21/04/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf

⁵ Ouali K, et al. Stratégies thérapeutiques post-chirurgicales actuelles dans les cancers de l'ovaire en première ligne de traitement. Bulletin du Cancer. févr 2023;S0007455123000899.

françaises et européennes préconisent en entretien les inhibiteurs de PARP (LYNPARZA +/- bevacizumab, ZEJULA, RUBRACA) ou le bevacizumab.

Après une progression sous chimiothérapie et lorsque la maladie est résistante aux sels de platine, les recommandations (AURA ⁶, ESMO³, NCCN ⁷) préconisent une prise en charge par mono-chimiothérapie sans sels de platine consistant en la doxorubicine liposomale pégylée, le paclitaxel, le topotécan ou la gemcitabine. Cette prise en charge peut être couplée au bevacizumab s'il n'est pas contre-indiqué.

Lors d'une deuxième ou troisième rechute précoce, il n'y a pas de recommandations clairement établies. Une mono-chimiothérapie et/ou des soins de support sont proposés et discutés avec la patiente notamment en termes d'efficacité attendue et d'effets indésirables potentiels.

⁶ ONCO AURA – Cancers Gynécologiques, Cancer de l'ovaire, de la trompe ou primitif du péritoine, version validée 30/11/2023

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Ovarian Cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 2. 2023

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ELAHERE (mirvétuximab soravtansine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR α), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures. Les traitements cités sont préconisés indépendamment du statut d'expression du FR α .

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapies				
TAXOL (paclitaxel) et ses génériques <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Carcinome de l'ovaire, en traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un cancer métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.	Inscription antérieure au décret de 1999		
HYCAMTIN (topotécan) et ses génériques <i>GlaxoSmithKline</i>	Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes avec un carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.	5 février 1997	Important	Compte tenu de son rapport bénéfice/risque Hycamtin apporte une ASMR modeste (niveau III) dans le traitement du cancer de l'ovaire
CAELYX pegylated liposomal (doxorubicine liposomale pégylée) et ses hybrides <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de 1ère intention à base de platine.	7 mars 2001	Important	Dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de 1ère intention à base de platine, Caelyx n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux autres doxorubicines.
Anticorps monoclonaux				
AVASTIN (bevacizumab) et biosimilaires <i>Roche</i>	En association au paclitaxel, au topotécan, ou à la doxorubicine liposomale pégylée chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapies et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF	1 avril 2015	Important	ASMR V

Tous ces traitements sont pris en charge en France.

La spécialité GEMZAR (gemcitabine) peut être utilisée hors AMM dès la 2^{ème} ligne et est recommandée (recommandation AURA⁶).

➔ **Traitements non-médicamenteux**

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ELAHERE (mirvétuximab soravtansine) repose sur 2 études de phase III réalisées chez des patientes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures :

- FORWARD I (NCT02631876) comparative, randomisée (2 :1), en ouvert, versus une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur, chez 366 patientes avec une **expression moyenne à élevée des FRα** ;
- MIRASOL (NCT04209855) comparative, randomisée (1 :1), en ouvert, versus une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur chez 453 patientes avec une **expression élevée des FRα**.

Le laboratoire a également fourni en annexe de leur dossier :

- Une étude de phase II (SORAYA, NCT04296890) non comparative réalisée chez 106 patientes atteintes de cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, de cancer péritonéal primitif ou de cancer des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine, **ayant une expression élevée des FRα**, et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures. Compte tenu du schéma non comparatif de cette étude, elle ne sera donc pas retenue ;
- Une étude de vie réelle basée sur les données du programme ESME, regroupant notamment les données des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire diagnostiquées et/ou traitées dans l'un des 18 Centres de lutte contre le cancer en France (CLCC). Compte tenu des biais méthodologiques, notamment l'absence de données sur **l'expression du récepteur FRα** chez les patientes identifiées, cette étude n'a pas été décrite.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude FORWARD 1 – gel de base du 19 février 2019 (analyse finale de la survie sans progression)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du mirvétuximab soravtansine par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur en termes de survie sans progression chez des patientes adultes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieures avec une **expression moyenne à élevée des FRα**.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patiente adulte (≥ 18 ans) ;
- Cancer épithélial avancé de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope ;
- Cancer résistant aux sels de platine : définie comme une progression dans les 6 mois après un minimum de 4 cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine ;

- Tumeur positive au test **FRα confirmé par le test Ventana IHC** définie comme > 50 % de la coloration de la tumeur à une intensité >2+ ;
- Avoir reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures ;
- ECOG de grade 0 ou 1 ;

Les patientes avec une maladie primitive réfractaire aux sels de platine, avec une neuropathie périphérique de grade > 1, ainsi que les patientes présentant des **troubles actifs ou chroniques de la cornée, des antécédents de greffe de cornée ou des affections oculaires actives** ont été exclues de l'étude.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le retrait de consentement.

L'étude a débuté le 02/03/2016 (1^{er} patiente incluse) et l'analyse finale de la survie sans progression a eu lieu le 19/02/2019.

Traitements reçus

Un total de 366 patientes a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe mirvetuximab soravtansine (n = 248) : mirvetuximab soravtansine en monothérapie, à la dose de 6 mg/kg PIA⁸, voie IV, J 1 d'un cycle de 3 semaines (posologie de l'AMM)
- Groupe mono-chimiothérapie (n = 118), les patientes ont reçu une chimiothérapie par voie IV, au choix de l'investigateur parmi :
 - paclitaxel (n = 37) : 80 mg/m², J 1, 8, 15, et 22 d'un cycle de 4 semaines ;
 - doxorubicine liposomale pégylée (DLP) (n = 54) : 40 mg/m², J 1 d'un cycle de 4 semaines ;
 - topotecan (n = 27) : 4 mg/m², J 1, 8, et 15 d'un cycle de 4 semaines ou 1.25 mg/m², J 1 à 5 d'un cycle de 3 semaines.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Le nombre de lignes de traitement antérieures (1 ou 2 versus 3) ;
- Le niveau de FRα (FRα ≥ 75% versus ≥ 50% et < 75%) ;
- Chimiothérapie prévue avant la randomisation (paclitaxel, doxorubicine liposomale pégylée ou topotecan).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **survie sans progression (SSP)** évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères RECIST, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou le décès. Il était évalué dans la population ITT (tous les randomisés) et dans la sous-population avec une expression élevée de FRα.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

1. **Le taux de réponse objective (TRO)**, évaluée par un CRI, et définie par le pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST v1.1 ;
2. **La survie globale (SG)**, définie par le délai entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause ;
3. **Une amélioration sur l'échelle des symptômes abdominaux/gastro-intestinaux de l'EORTC QLQ-OV28**, avec un seuil pré-spécifié de 15 points.

⁸ PIA : poids idéal ajusté calculé comme suit : PIA = poids idéal (PI [kg]) + 0,4 × (poids réel [kg] – PI). Poids idéal chez la femme [kg] = 0,9 × taille [cm] – 92 soit PIA = (0,9 × H - 92) + 0,4 × (P – (0,9 × H - 92)) avec H : taille en cm, P : Poids réel en kg

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Analyses prévues au protocole

Deux analyses étaient prévues au protocole :

- L'analyse intermédiaire pour futilité de la survie sans progression était prévue après la survenue de 80 événements ;
- L'analyse finale de la survie sans progression était prévue après la survenue de 236 événements ;
- La médiane de SSP attendue était de 6 mois dans le bras mirvetuximab soravtansine et de 3,5 mois dans le bras chimiothérapie.

Une procédure de Hochberg a été utilisée pour contrôler l'erreur de type I de l'étude.

Population de l'étude

Caractéristiques démographiques et de la maladie

L'âge médian de la population totale (ITT) était de 64 ans dans les deux groupes. Les patientes incluses étaient des femmes adultes atteintes principalement d'un cancer épithélial avancé de l'ovaire (83% vs 89%), péritonéal primitif (11% vs 7%) ou des trompes de Fallope (6% vs 4%), résistant aux sels de platine avec une expression modérée (42%) ou élevée (n=218, 59,6%) du récepteur alpha du folate (FR α). La quasi-totalité des patientes avaient un cancer de type séreux de haut grade (99% vs 97%).

Les patientes avaient un score ECOG 0 (57% vs 51%) ou 1 (43% vs 48%). Une mutation BRCA était présente chez 9% des patientes du groupe mirvetuximab soravtansine et 7% des patientes du groupe chimiothérapies.

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées chez ces patientes étaient notamment gastro-intestinales (62% vs 49%) et vasculaires (52% vs 55%) : les douleurs abdominales (24% vs. 16%), la constipation (24% vs. 19%), le reflux gastro-oesophagien (18% vs. 13%) et l'hypertension (39% vs. 44%).

Traitements antérieurs

La majorité des patientes avaient reçu 1 ou 2 lignes de traitement antérieures (65%), et 35% des patientes avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures. Près de la moitié des patientes avaient déjà reçu du bévacicumab et moins de 20 % avaient déjà reçu un inhibiteur de PARP.

Résultats sur le critère de jugement principal : survie sans progression (population ITT)

L'analyse finale de la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (gel de base du 12 février 2019), a été réalisée après la survenue de 244 événements. Ces 244 événements correspondaient à 223 progressions (174 dans le groupe mirvetuximab soravtansine et 70 dans le groupe chimiothérapies) et 21 décès (13 dans le groupe mirvetuximab soravtansine et 8 dans le groupe chimiothérapies). Le suivi médian dans les deux groupes était de 12,4 mois. A la date de l'analyse, 29 patientes étaient encore traitées (27 patientes vs 2 patientes). La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie.

Le groupe mirvetuximab soravtansine n'a pas démontré sa supériorité par rapport au groupe chimiothérapies sur la survie sans progression, avec des médianes de 4,14 mois dans le groupe mirvetuximab soravtansine et 4,44 mois dans le groupe chimiothérapies, HR = 0,98 (IC_{95%}[0,73 ;1,31] ; p = NS).

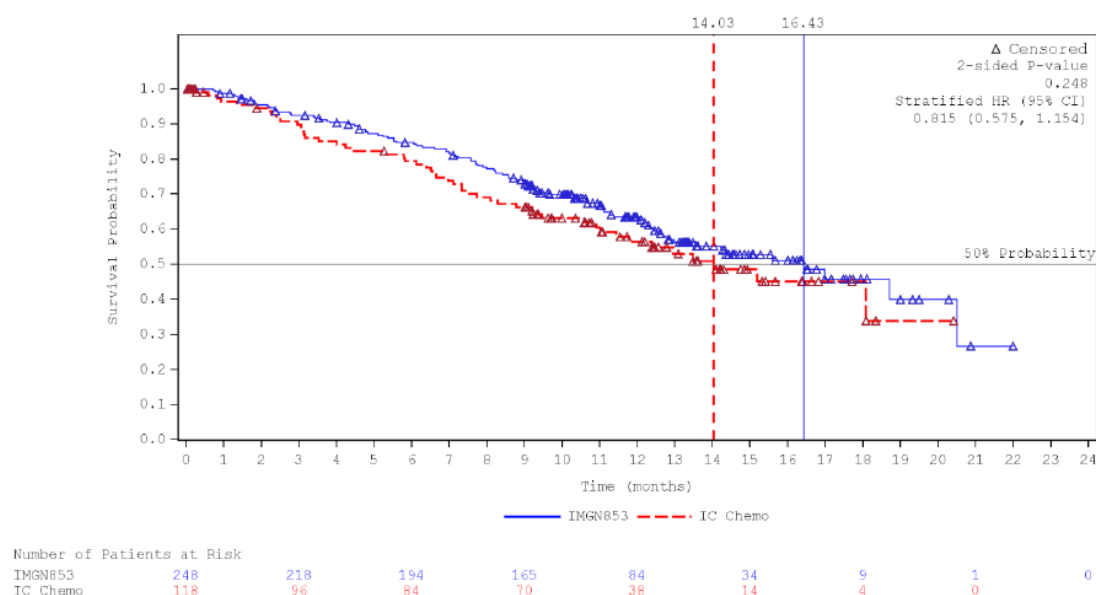


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (analyse du 19 février 2019 - population ITT) – Etude FORWARD 1

A titre informatif, dans la population des patientes avec une expression élevée du FRα (analyse exploratoire), le HR était de 0,69 (IC_{95%}[0,48 ;1,00]).

Durant l'étude, les patientes dans le groupe mirvetuximab soravtansine avaient plus fréquemment reçu des traitements oculaires (38% vs 8%), la vitamine A et D (20% vs 8%) ainsi que des anti-inflammatoires (31% vs 3%).

3.2.2 Etude MIRASOL – gel de base du 6 mars 2023 (analyse finale de la survie sans progression)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du mirvetuximab soravtansine par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur en termes de survie sans progression chez des patientes adultes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine, ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieures et présentant une **expression élevée des FRα**.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patiente adulte de sexe féminin (≥ 18 ans) ;
- Cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope ;
- Tumeur positive au **FRα confirmée par le test FOLR1** définie comme > 75 % de la coloration de la tumeur à une intensité >2+ ;

- Cancer résistant aux sels de platine⁹ ;
- Progression pendant ou après le traitement le plus récent ;
- Avoir reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures ;
- ECOG de grade 0 ou 1 ;

Les patientes avec une maladie primitive réfractaire aux sels de platine, ainsi que les patientes présentant des **troubles actifs ou chroniques de la cornée, des antécédents de greffe de cornée ou des affections oculaires actives** nécessitant un traitement ou une surveillance continue, telles qu'un glaucome non contrôlé, une dégénérescence maculaire liée à l'âge nécessitant des injections intravitréennes, une rétinopathie diabétique active avec œdème maculaire, une dégénérescence maculaire, la présence d'un œdème papillaire et/ou une vision monoculaire ont été exclues de l'étude.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le retrait de consentement.

L'étude a débuté le 03/02/2020 (1^{ère} patiente incluse) et l'analyse principale sur la SSP évaluée par l'investigateur a eu lieu le 06/03/2023 (environ 7 mois après la randomisation de la dernière patiente incluse).

Effectifs

A la date de la clôture des données pour l'analyse intermédiaire de la SSP (gel de base : 06/03/2023), 453 patientes ont été randomisées selon un ratio 1 :1 entre le mirvetuximab soravtansine (n = 227) et la chimiothérapie (n = 226). 9 patientes (4%) dans le bras mirvetuximab soravtansine et 19 patientes (8%) dans le bras chimiothérapie n'ont pas été traitées.

- 32 patientes des 227 patientes randomisées dans le bras mirvetuximab soravtansine, soit 14%, étaient encore sous traitement par mirvetuximab soravtansine ;
- 6 patientes des 226 patientes randomisées dans le bras chimiothérapie, soit 3% étaient encore sous chimiothérapie.

Tableau 2 : Etude MIRASOL, populations d'analyse à la date de clôture des données intermédiaires (gel de base : 06/03/2023)

	Groupe mirvetuximab soravtansine	Groupe chimiothérapie	Total
Randomisées, n (population ITT)	227 (100)	226 (100)	453 (100)
Randomisées et non traitées, n (%)	9 (4)	19 (8)	28 (6)
Population de tolérance, n (%) (population Safety)	218 (96)	207 (92)	425 (94)
En cours de traitement, n (%)	32 (14)	6 (3)	38 (8)
Sortie de l'étude, n (%)	108 (48)	144 (64)	252 (56)
Arrêtée le traitement de l'étude, n (%)	195 (86)	220 (97)	415 (92)

⁹ Les patients qui n'ont eu qu'une ligne de traitement à base de platine doivent avoir reçu au moins 4 cycles de platine, une réponse (réponse complète [RC] ou partielle [RP]) et avoir progressé entre > 3 mois et ≤ 6 mois après la date de la dernière dose de platine

Les patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement à base de platine doivent avoir progressé le ou dans les 6 mois suivant la date de la dernière dose de platine.

Note : La progression a été calculée à partir de la date de la dernière dose de platine administrée jusqu'à la date de l'imagerie radiographique montrant la progression.

Traitements reçus

Un total de 453 patientes a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe mirvetuximab soravtansine (n = 227) : mirvetuximab soravtansine en monothérapie, 6 mg/kg PIA¹⁰, voie IV, J 1 d'un cycle de 3 semaines (posologie de l'AMM) ;
- Groupe mono-chimiothérapie (n = 226) : les patientes ont reçu une chimiothérapie par voie IV, au choix de l'investigateur parmi :
 - paclitaxel (n = 92) : 80 mg/m², J 1, 8, 15, et 22 d'un cycle de 4 semaines ;
 - doxorubicine liposomale pégylée (DLP) (n = 81) : 40 mg/m², J 1 d'un cycle de 4 semaines ;
 - topotecan (n = 53) : 4 mg/m², J 1, 8, et 15 d'un cycle de 4 semaines ou 1.25 mg/m², J 1 à 5 d'un cycle de 3 semaines.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Le nombre de traitements antérieurs ;
- Le traitement par chimiothérapie prévu par l'investigateur.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **la survie sans progression (SSP)** évaluée par l'investigateur, selon les critères RECIST v1.1. Elle était définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

1. **Le taux de réponse objective (TRO)**, évaluée par l'investigateur, et définie par le pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST v1.1 ;
2. **La survie globale (SG)**, définie par le délai entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause ;
3. **Une amélioration sur l'échelle des symptômes abdominaux/gastro-intestinaux de l'EORTC QLQ-OV28**, avec un seuil pré-spécifié de 15 points.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Analyses prévues au protocole

Deux analyses étaient prévues au protocole :

- L'analyse intermédiaire de la survie dans progression après la survenue de 110 événements de progression. Le HR attendu pour la SSP était de 0,7 ;
- L'analyse intermédiaire de la survie globale et finale de la survie sans progression après la survenue de 330 événements de progression ;
- Les seuils de signification pour ces analyses de la survie globale étaient déterminés en utilisant la méthode O'Brien-Fleming/LanDeMets, le seuil du risque alpha pour l'analyse intermédiaire de la survie globale étant déterminé au moment de l'analyse selon le nombre de décès observé.

Population de l'étude

¹⁰ PIA : poids idéal ajusté calculé comme suit : PIA = poids idéal (PI [kg]) + 0,4 × (poids réel [kg] – PI). Poids idéal chez la femme [kg] = 0,9 × taille [cm] – 92 soit PIA = (0,9xH-92) + 0,4 x (P – (0,9xH-92)) avec H : taille en cm, P : Poids réel en kg

Les patientes incluses étaient des femmes adultes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine et positif au récepteur alpha du folate (FR α).

Caractéristiques démographiques

Les principales caractéristiques démographiques des patientes étaient comparables entre les 2 groupes. A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 63 ans avec 44 % des patientes avec un âge $\geq$ 65 ans.

Caractéristiques de la maladie

La majorité des patientes avaient un score ECOG 0 ou 1 (55% et 44%). 3 patientes avec un score 2 ont été randomisées dans le bras chimiothérapie.

L'étude a recruté des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (80%), du péritoine primitif (8%) ou de la trompe de Fallope avancé (11%). La durée médiane entre le diagnostic et la randomisation était de 28,8 mois. Une mutation BRCA était présente chez 14% des patientes ; néanmoins elle était inconnue ou négative chez 86% des patientes.

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées chez ces patientes étaient notamment l'hypertension (36% dans le bras mirvetuximab soravtansine versus 39% dans le bras chimiothérapie), le cataracte (31% versus 35%), la sécheresse oculaire (8% versus 12%), des troubles digestifs (30% versus 35%) et la dépression (8% versus 14%).

Traitements antérieurs

Les patientes avaient reçu 1 (14%), 2 (39%) ou 3 lignes (47%) de traitement antérieures. Environ 55% des patientes avaient été traitées par un inhibiteur de PARP dans une ligne antérieure et 62% des patientes avaient été traitées par le bevacizumab dans une ligne antérieure. L'intervalle sans platine était de $\leq$ 3 mois pour 41% des patientes, entre 3 à 6 mois pour 58% des patientes et $>$ 6 mois pour moins de 1% des patientes.

Concernant l'expression du récepteur FR α , le score PS2 médian du FR α était de 85%.

Exposition et arrêts de traitement

À la date de clôture de la base de données, 195 patientes avaient terminé le traitement dans le bras mirvetuximab soravtansine contre 220 patientes dans le bras chimiothérapie. 38 patientes (groupe mirvetuximab soravtansine, n = 32 ; groupe chimiothérapie, n = 6) étaient en cours de traitement. La principale raison de l'arrêt précoce du médicament à l'étude, quel que soit le groupe de traitement, était la progression de la maladie (groupe mirvetuximab soravtansine, 154/227 [68 %] ; groupe chimiothérapie, 145/226 [64 %]).

52% des patientes traitées par mirvetuximab soravtansine et 55,8% des patientes traitées par chimiothérapie avaient reçu un traitement anti-cancéreux ultérieur. Il s'agissait des taxanes (25,6% vs. 18,6%), de la gemcitabine (16,3% vs. 21,2%), des anthracyclines (14,5% vs. 8%), d'autres chimiothérapies (14,1% vs. 16,8%), des sels de platine (11% vs. 11,9%) et du bévacizumab (12,8% vs. 11,1%).

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l'analyse finale de la survie sans progression évaluée par l'investigateur, en ouvert, prévue au protocole, après un suivi médian de 11,20 mois, 342 événements de survie sans progression étaient survenus sur les 330 attendus dont 176/227 dans le groupe mirvetuximab soravtansine versus 166/226 dans le groupe chimiothérapies.

A noter que 19 patientes (8%) dans le groupe chimiothérapies n'ont pas reçu le traitement contre 9 patientes (4%) dans le groupe expérimental.

Le traitement par mirvetuximab soravtansine a démontré sa supériorité en termes de SSP par rapport aux chimiothérapies dans la population ITT : médiane de 5,62 mois (min-max : 0,03+, 24,77+) dans le groupe mirvetuximab soravtansine versus 3,98 mois (min-max : 0,03+ ; 21,88) dans le groupe chimiothérapies : HR = 0,65 (IC_{95%} [0,52 ; 0,81] ; p < 0,0001).

La différence de survie moyenne tronquée (RMST) à 12 mois est de 1,41 mois (6,13 vs 4,72) et à 15 mois de 1,72 mois (6,59 vs 4,87).

Selon l’analyse de sensibilité de la SSP évalué par un comité de revue indépendant, les médianes étaient de 5,91 (min-max : 0,03+ ; 24,77+) dans le groupe mirvetuximab soravtansine versus 4,34 mois (min-max : 0,03+ ; 21,88) dans le groupe chimiothérapies : HR = 0,72 (IC_{95%}[0,56 ; 0,92] ; p = 0,0082).

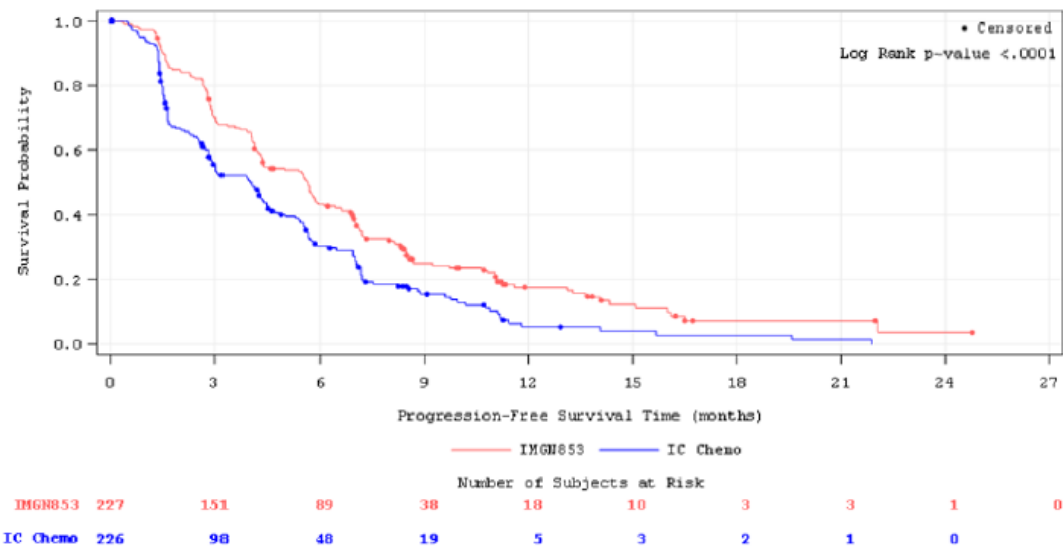


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie sans progression évalué par l’investigateur (population ITT) – Etude MIRASOL

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Mirvetuximab soravtansine a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie sur :

1. le taux de réponse objective : 42,3% vs 15,9% : OR = 3,81 (IC_{95%} [2,44 ; 5,94] ; p < 0,0001) ;
2. la survie globale : médiane de 16,5 mois vs 12,7 mois : HR = 0,67 (IC_{95%} [0,50 ; 0,88] ; p = 0,0046).

L’analyse de l’amélioration sur l’échelle des symptômes abdominaux/gastro-intestinaux de l’EORTC QLQ-OV28 à la semaine 8/9 n’a pas démontré de différence entre les deux groupes.

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l’étude MIRASOL

Critère de jugement	mirvetuximab soravtansine (N = 227)	chimiothérapies (N = 226)
Critère n°1 : Taux de réponse objective		
Répondeurs, n (%)	96 (42,3)	36 (15,9)
Odds ratio [IC _{95%}] ; p	3,81 [2,44 ; 5,94] ; p < 0,0001	
Meilleure réponse globale [n (%)]		
Réponse complète (RC)	12 (5,3)	0
Réponse partielle (RP)	84 (37)	36 (15,9)
Maladie stable	86 (37,9)	91 (40,3)

Maladie progressive	31 (13,7)	62 (27,4)
Non évaluable	14 (6,2)	37 (16,4)
Critère n°2 : Survie globale		
Décès, n (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Médiane de SG [IC95%]	16,46 (14,46 ; 24,57)	12,75 (10,91 ; 14,36)
Hazard ratio [IC95%] ; p	0,67 [0,50 ; 0,88] ; p = 0,0046	
RMST		
18 mois [IC95%]	13,40 (12,61 ; 14,19)	11,84 (11,00 ; 12,67)
21 mois [IC95%]	14,73 (13,74 ; 15,73)	12,62 (11,61 ; 13,62)
Critère n°3 : symptômes abdominaux/gastro-intestinaux		
Patientes ayant rempli le questionnaire, n	162	150
Amélioration, n (%)	34 (21%)	23 (15%)
p	p = 0,2611	

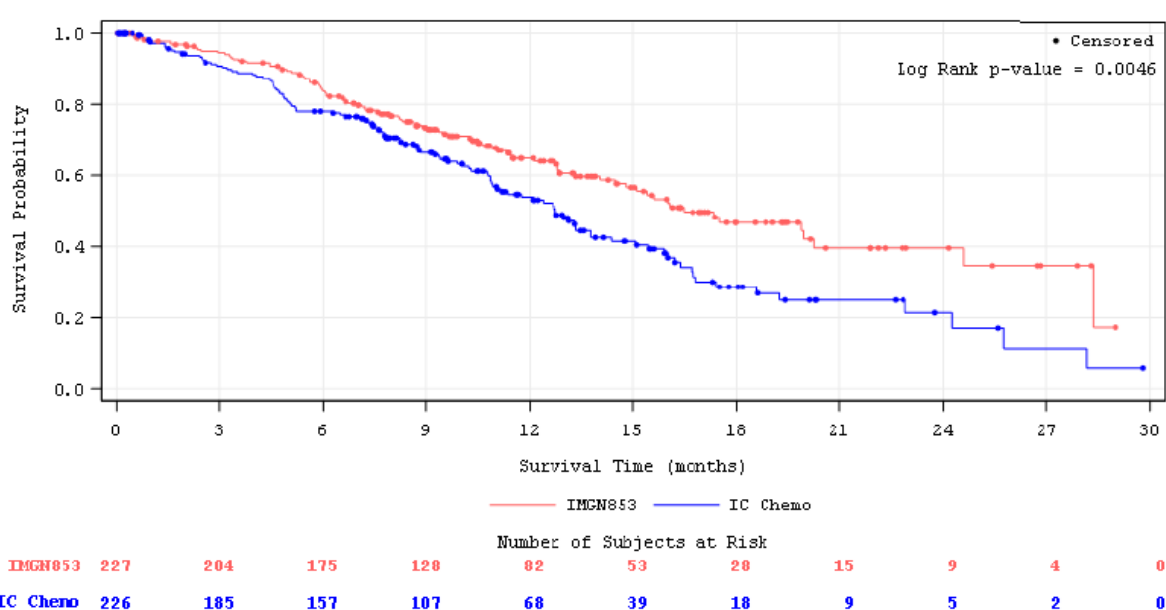


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie globale (population ITT) – Etude MIRASOL

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire dans les études présentées par le laboratoire :

- à l'aide de 4 questionnaires dans l'étude FORWARD-1 : EORTC QLQ-C30/OV-28, EQ-5D-5L (European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale) et l'indice FOSI (eight-item FACT-ovarian symptom index) ;

- à l'aide de 3 questionnaires dans l'étude MIRASOL : EORTC QLQ-C30/OV-28, et EQ-5D-5L (European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale).

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

A noter que les symptômes abdominaux/gastro-intestinaux ont été analysés selon la procédure hiérarchisée dans l'étude MIRASOL. Les résultats sont présentés dans la rubrique **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Etude MIRASOL

A la date du 06 mars 2023, la durée médiane d'exposition au traitement était de 4,98 mois pour le groupe mirvetuximab soravtansine et de 2,96 mois pour le groupe chimiothérapies. La durée médiane de suivi était de 13,11 mois.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables et des décès

	mirvetuximab soravtansine (N = 218)	chimiothérapies (N = 207)
Événements indésirables (EI), n (%)	210 (96)	194 (94)
EI de grades ≥ 3 , n (%)	91 (42)	112 (54)
EI graves (EIG), n (%)	52 (24)	68 (33)
EI fatal, n (%)	5 (2)	5 (2)
EI ayant entraîné un arrêt du traitement, n (%)	20 (9)	33 (16)
EI ayant entraîné une réduction de la dose, n (%)	74 (34)	50 (24)
EI ayant entraîné un retard/une rétention de la dose, n (%)	117 (54)	111 (54)

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Un EI a été rapporté chez 210 patientes (96%) dans le groupe mirvetuximab soravtansine et 194 patientes (94%) dans le groupe chimiothérapies. Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$) dans le groupe mirvetuximab soravtansine ont été de type oculaire : vision floue (41% vs 2%), kératopathie (32% vs 0%), sécheresse oculaire (28 % vs 2 %), photophobie (18 % vs < 1 %), cataracte (15 % vs < 1 %) et baisse de l'acuité visuelle (12 % vs 0 %).

D'autres EI fréquemment rapportés étaient la douleur abdominale (30% vs 15%), la fatigue (30% vs 25%), la diarrhée (29% vs 17%) et l'arthralgie (15% vs 5%).

Événements indésirables (EI) de grades ≥ 3

Au total, 91 patientes (42%) ont rapporté au moins un EI de grades ≥ 3 dans le groupe mirvetuximab soravtansine versus 112 patientes (54%) dans le groupe chimiothérapies. Dans le groupe mirvetuximab soravtansine, les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été de nature gastro-intestinale (13% vs 15%) et oculaire : notamment la keratopathie (9% vs 0%) et la vision floue (8% vs 0%).

Événements indésirables graves (EIG)

La proportion d'EIG a été de 24% dans le groupe mirvetuximab soravtansine et de 33% dans le groupe chimiothérapie. Les EIG ont été principalement de nature gastro-intestinale (11% vs 13%), les EIG les plus fréquents ($\geq 2\%$) étant l'épanchement pleural (3% vs 0%) et l'obstruction de l'intestin grêle (2% vs 0%).

Événements indésirables fatal

Au total, 5 patientes (2%) du groupe mirvetuximab soravtansine et 5 patientes (2%) du groupe chimiothérapies sont décédées suite à un EI. Les EI fatals rapportés dans le bras mirvetuximab soravtansine étaient une obstruction intestinale, un subileus, une dyspnée, une insuffisance respiratoire, une insuffisance cardio-pulmonaire et une septicémie neutropénique ($n = 1$ pour chaque événement).

Dans le bras chimiothérapie, les principaux EI fatals rapportés étaient un syndrome de détresse respiratoire ($n = 1$), des infections ($n = 2$), un cancer de l'ovaire ($n = 1$), et une insuffisance rénale ($n = 1$).

Événements indésirables ayant entraîné une modification de la dose

Concernant les réductions de dose ou interruptions de traitement suite à un EI, elles ont également été plus fréquentes dans le groupe mirvetuximab soravtansine (130 patientes, 60% vs. 121 patientes, 58%). Les causes d'interruption de traitement étaient notamment des troubles oculaires (33% vs 0%), la neuropathie périphérique (5% vs 7%) et la neutropénie (6% vs 21%).

Etude FORWARD-1

Le laboratoire a fourni les données de tolérance (extraction des données le 19 février 2019, après un suivi médian d'environ 12,45 mois dans les groupes mirvetuximab soravtansine et chimiothérapies) de l'étude FORWARD-1.

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable ($>99\%$ et 98%). Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) lors du traitement par mirvetuximab soravtansine étaient la nausée (54% vs 42%), la diarrhée (44% vs 17%), la vision floue (43% vs 6%), la douleur abdominale (40% vs 30%), la neuropathie périphérique (35% vs 19%), la fatigue (34% vs 35%) et la kératopathie (34% vs 1%).

L'incidence des EI de grade ≥ 3 a été de 46% et de 61%. Les événements indésirables graves sont survenus chez 28% des patientes dans les deux bras.

L'incidence des arrêts définitifs pour EI était de 12% dans le groupe mirvetuximab soravtansine et de 19% dans le groupe chimiothérapies.

Les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe mirvetuximab soravtansine étaient la pneumonie (2%) et l'obstruction intestinale (2%). Les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude dans le groupe chimiothérapie étaient la fatigue (4%), la neuropathie sensorielle périphérique, la détérioration de l'état de santé général, l'épanchement pleural, la dyspnée et l'ascite (2 patients chacun, 2 %).

Le pourcentage de décès dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement était de 4% dans le groupe mirvetuximab soravtansine et de 6% dans le groupe chimiothérapie.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) (version 1.0, 18/11/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Affections oculaires
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation chez les patientes avec une insuffisance hépatique modérée

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope, sensible au platine avec une forte expression des récepteurs alpha du Folate (FR α).		
GLORIOSA (NCT05445778)	Etude de phase III évaluant la sécurité et l'efficacité du mirvétuximab soravtansine en association avec le bevacizumab versus le bevacizumab en monothérapie en tant que traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope sensible au platine et présentant une forte expression des récepteurs alpha du Folate (FR α).	2028
Traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope, sensible au platine avec une forte expression des récepteurs alpha du folate (FR α).		
PICCOLO (NCT05041257)	Etude de phase II multicentrique, ouverte, destinée à évaluer la sécurité et l'efficacité du mirvétuximab soravtansine en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine primitif ou des trompes de Fallope, sensible au platine avec une forte expression des récepteurs alpha du folate (FR α).	2024

4. Discussion

Le présent avis concerne la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) dans l'indication « ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR α), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures ».

Les résultats de l'analyse finale sur la SSP de l'étude FORWARD 1, une étude de phase III, randomisée, ouverte, conduite 366 patientes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieures avec une **expression moyenne à élevée des FR α , n'a pas démontré la supériorité de ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur sur la survie sans progression.**

Dans l'étude MIRASOL de phase III randomisée, ouverte, menée chez 453 patientes adultes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine, ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieures et avec une **expression élevée des FR α , ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) a démontré sa supériorité par rapport à la mono-chimiothérapie lors de l'analyse finale de la SSP :**

- En termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 : HR = 0,65 ; IC_{95%}[0,52 ; 0,81] ; p < 0,0001. La médiane de SSP a été de 5,62 mois dans le groupe mirvetuximab soravtansine et de 3,98 mois dans le groupe chimiothérapies ;
- En termes de taux de réponse objective : OR = 3,81 ; IC_{95%}[2,44 ; 5,94] ; p < 0,0001. Le TRO a été de 42,3% versus 15,9% ;
- En termes de survie globale : HR = 0,67 ; IC_{95%}[0,50 ; 0,88] ; p = 0,0046. La médiane de SG a été de 16,46 mois versus 12,75 mois. A 18 mois, la différence moyenne sur la survie globale (exprimée en RMST) est de 1,56 mois.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Dans l'étude FORWARD 1, une absence de démonstration de supériorité sur le critère principal dans la population ayant une expression moyenne à élevée des FR α ;
- Dans l'étude MIRASOL, l'analyse de l'amélioration sur l'échelle des symptômes abdominaux/gastro-intestinaux de l'EORTC QLQ-OV28 à la semaine 8/9 n'a pas démontré de différence entre les deux groupes ;
- Malgré la significativité statistique, les estimations ponctuelles des différences absolues en termes de moyennes de survie sans progression et de survie globale (RMST) sont modestes ;
- Le bénéfice à long-terme de cette spécialité est incertain. Après 18 mois, la quasi-totalité des patientes du groupe ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) ont progressé ou sont décédées ;
- La réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possibles, et notamment l'évaluation des décisions de traitement, avec de façon notable une augmentation dans le groupe chimiothérapies des non traitements (4% vs 8%). Par ailleurs, sur la survie sans progression, le critère de jugement principal, l'évaluation par le comité indépendant a montré une différence d'estimation en comparaison à celle réalisée par l'investigateur ;
- De plus, la transposabilité des résultats est discutable pour la pratique clinique française. En effet, le pré-traitement par bevacizumab ou inhibiteur de PARP, conformément aux recommandations en vigueur, n'était pas requis :
 - 55% des patientes avaient été traitées par un inhibiteur de PARP dans une ligne antérieure ;
 - 62% des patientes avaient été traitées par le bevacizumab dans une ligne antérieure ;
- Le profil de toxicité de ELAHERE (mirvetuximab soravtansine), marqué par une toxicité oculaire et nécessitant un suivi ophtalmologique durant le traitement. Les affections oculaires sont un risque important identifié par le PGR ;
- L'absence de conclusion possible sur les données de qualité de vie (données exploratoires).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) sur la morbi-mortalité. Cependant, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) dans l'indication : « ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR α), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures »

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante car le cancer de l'ovaire touche environ 5 000 patientes par an en France. Il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, de 43%. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patientes peut être altérée durablement.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en matière de survie sans progression et de la survie globale a été démontrée (en ITT) avec ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur, avec une tolérance jugée acceptable.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) 5mg/mL, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis des standards de prise en charge du cancer de l'ovaire au stade avancé, après 1 à 3 lignes de traitement, et résistant au sels de platine, ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieures et présentant une expression élevée des FR α dans une étude de phase III (MIRASOL), contrôlée, randomisée, en ouvert. Les résultats du hazard ratio sur la survie sans progression ont été dans la population ITT : HR = 0,65 (IC_{95%} [0,52 ; 0,81] ; p < 0,0001) avec une différence absolue en médiane de 1,64 mois. Les résultats concernant la survie globale ont été les suivants dans la population ITT : HR = 0,67 ; IC_{95%}[0,50 ; 0,88] ; p = 0,0046, la différence moyenne sur la survie globale était de 1,56 mois à 18 mois ;

- le plan de développement clinique est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) dans l'indication : ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate [FR α] (conformément au chapitre 4.2 du RCP), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

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

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes