

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

enfortumab vedotin

**PADCEV 20 mg et 30 mg,****poudre pour solution à diluer pour perfusion****Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022**→ **Cancer urothélial**→ **Secteur : Hôpital****L'essentiel**

**Avis favorable** au remboursement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (anti PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (anti PD-L1).

**Quel progrès ?**

Un progrès dans la stratégie thérapeutique dans 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 anti PD-1 ou un anti PD-L1.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

En première ligne, le traitement est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients éligibles au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1), les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine), MVAC-HD (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine), MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) peuvent être utilisés.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment carboplatine + gemcitabine). Pour les patients inéligibles au cisplatine et dont la tumeur exprime le marqueur PD-L1 +, l'atezolizumab (anti PD-L1) et le pembrolizumab (anti PD1) disposent d'une AMM, mais ne sont pas pris en charge dans cette indication en France.

A noter que pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, l'utilisation de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est indiquée comme traitement d'entretien. Concernant les patients qui progressent après une chimiothérapie à base de sels de

platine, les traitements d'immunothérapie (pembrolizumab, atézolizumab et nivolumab) disposent d'une AMM en Europe. Les recommandations françaises du CCAFU 2020-2022 préconisent d'utiliser le pembrolizumab (KEYTRUDA), seul traitement d'immunothérapie pris en charge en France.

Selon l'ESMO, après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1), les alternatives disponibles sont l'enfortumab vedotin, les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel), la vinflunine.

### **Place du médicament**

PADCEV (enfortumab vedotin), en monothérapie est un traitement de troisième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1 ou un anti PD-L1 chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

PADCEV (enfortumab vedotin), en monothérapie est un traitement de deuxième ligne après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab).

La Commission rappelle que conformément au RCP, « les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. Les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. En cas de réactions cutanées légères à modérées, un traitement approprié, tels que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques peut être envisagé. En cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si des lésions bulleuses apparaissent, le traitement doit être immédiatement suspendu et le patient doit être orienté vers un spécialiste ; la confirmation histologique, pouvant nécessiter la réalisation de plusieurs biopsies, est essentielle pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, qui peuvent améliorer le pronostic. En cas de SSJ ou de NET confirmé, de réaction cutanée de grade 4 ou de réaction cutanée sévère récurrente, le traitement par PADCEV doit être définitivement arrêté. En cas de réactions cutanées de grade 2 s'aggravant, de grade 2 avec fièvre ou de grade 3, le traitement doit être suspendu jusqu'à régression de la réaction à un grades  $\leq 1$  et la consultation d'un spécialiste doit être envisagée. Le traitement peut être repris à la même dose ou à dose réduite (réduction d'un palier de dose) (voir rubrique 4.2 du RCP). »

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

## **Recommandations particulières**

Compte tenu de l'incertitude sur la tolérance PADCEV (enfortumab vedotin), la Commission procédera à une réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de deux ans à partir de la date de cet avis. La Commission demande à être destinataire des rapports analysant les données de pharmacovigilance de cette spécialité.

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription dans 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 anti PD-1 ou un anti PD-L1.
<b>Indication concernée</b>	« PADCEV en monothérapie est indiqué 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. »
<b>SMR</b>	<b>Important</b> dans 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 anti PD-1 ou un anti PD-L1.
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de PADCEV (enfortumab vedotin) par rapport à la chimiothérapie (taxanes ou vinflunine), dans une étude de phase III randomisée en ouvert, en termes de survie globale, avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,91 mois, (HR = 0,702 [IC95% : 0,556 - 0,886], et en survie sans progression (différence modeste de +1,84 mois),</li> <li>- du besoin médical actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> chez 72,6 % versus 67,4% dans le groupe chimiothérapies, notamment de la survenue de toxicités cutanées, d'hyperglycémies et de neuropathies périphériques sensorielles,</li> <li>- des cas rapportés de toxicité cutanée grave, parfois d'issue fatale, observés lors de l'usage compassionnel,</li> <li>- une absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère que PADCEV (enfortumab vedotin) apporte une amélioration du <b>service médical rendu mineure (ASMR IV)</b> dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1 ou un anti PD-L1.</p>
<b>ISP</b>	PADCEV (enfortumab vedotin) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>PADCEV (enfortumab vedotin), en monothérapie est un traitement de troisième ligne</b> après une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1 ou un anti PD-L1 chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.</p> <p><b>PADCEV (enfortumab vedotin), en monothérapie est un traitement de deuxième ligne</b> après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab).</p> <p>La Commission rappelle que conformément au RCP, « les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. Les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. En cas de réactions cutanées légères à modérées, un traitement approprié, tels que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques peut être envisagé. En cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si des lésions bulleuses apparaissent, le traitement doit être</p>

immédiatement suspendu et le patient doit être orienté vers un spécialiste ; la confirmation histologique, pouvant nécessiter la réalisation de plusieurs biopsies, est essentielle pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, qui peuvent améliorer le pronostic. En cas de SSJ ou de NET confirmé, de réaction cutanée de grade 4 ou de réaction cutanée sévère récurrente, le traitement par PADCEV doit être définitivement arrêté. En cas de réactions cutanées de grade 2 s'aggravant, de grade 2 avec fièvre ou de grade 3, le traitement doit être suspendu jusqu'à régression de la réaction à un grades  $\leq$  1 et la consultation d'un spécialiste doit être envisagée. Le traitement peut être repris à la même dose ou à dose réduite (réduction d'un palier de dose) (voir rubrique 4.2 du RCP). »

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

### **Population cible**

La population cible de PADCEV (enfortumab vedotin) est estimée à environ 3 334 patients par an.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>6</b>
<b>2. Indication</b>	<b>6</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>8</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>10</b>
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>11</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>11</b>
7.1 Efficacité	12
7.2 Tolérance	22
7.3 Données d'utilisation	31
7.4 Résumé & discussion	31
7.5 Programme d'études	35
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>35</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>37</b>
9.1 Service Médical Rendu	37
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	38
9.3 Population cible	38
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>39</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>40</b>

## 1. Contexte

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités PADCEV (enfortumab vedotin) 20 mg et 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics 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 », suite à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 13 avril 2022.

Enfortumab vedotin est un conjugué anticorps-médicament ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il comprend un anticorps de type IgG1 *kappa* entièrement humain, conjugué à l'agent de perturbation des microtubules MMAE. Ce médicament entraîne une libération de la MMAE qui déstabilise le réseau de microtubules au sein de la cellule engendrant ainsi la mort cellulaire par apoptose.

Pour rappel, le collège de la HAS a émis le 16 juin 2022 un avis favorable à l'accès précoce post-AMM pour PADCEV (enfortumab vedotin) dans le périmètre l'indication de l'AMM. La durée d'autorisation de l'accès précoce a été fixée à 6 mois.

## 2. Indication

**« PADCEV (enfortumab vedotin) est indiqué 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 ».**

## 3. Posologie

« Le traitement par Padcev doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Il convient d'assurer un accès veineux adéquat avant de commencer le traitement (voir rubrique 4.4).

### Posologie

La dose recommandée d'enfortumab vedotin est de 1,25 mg/kg (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients  $\geq$  100 kg) administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Tableau 1. Réduction de dose recommandée en cas d'événements indésirables

	Niveau de dose
Dose initiale	1,25 mg/kg jusqu'à 125 mg
Première réduction de dose	1,0 mg/kg jusqu'à 100 mg
Deuxième réduction de dose	0,75 mg/kg jusqu'à 75 mg
Troisième réduction de dose	0,5 mg/kg jusqu'à 50 mg

## Modifications de dose

Tableau 2. Interruption, réduction et arrêt de l'administration des doses chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de dose*
Réactions cutanées	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) ou lésions bulleuses	Suspendre immédiatement le traitement et consulter un spécialiste.
	SSJ ou NET confirmé(e) ; grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêter définitivement.
	Grade 2 s'aggravant Grade 2 avec fièvre Grade 3	Suspendre jusqu'à un grade $\leq 1$ Envisager la consultation d'un spécialiste Reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 1)
Hyperglycémie	Glycémie $> 13,9$ mmol/L ( $> 250$ mg/dL)	Suspendre jusqu'à l'amélioration de la glycémie élevée à $\leq 13,9$ mmol/L ( $\leq 250$ mg/dL) Reprendre le traitement à la même dose
Neuropathie périphérique	Grade 2	Suspendre jusqu'à un grade $\leq 1$ À la première apparition, reprendre le traitement à la même dose En cas de réapparition, suspendre jusqu'à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un palier (voir Tableau 1)
	Grade $\geq 3$	Arrêter définitivement.

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

## Populations particulières

### Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

### Altération de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère [clairance de la créatinine (CICr)  $> 60$ – $90$  mL/min], modérée (CICr  $30$ – $60$  mL/min) ou sévère (CICr  $15$ – $<30$  mL/min). L'enfortumab vedotin n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (CICr  $< 15$  mL/min) (voir rubrique 5.2).

### Altération de la fonction hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération légère de la fonction hépatique [bilirubine totale de 1 à 1,5 × limite supérieure de la normale (LSN) et indépendamment du taux d'ASAT, ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN]. L'enfortumab vedotin a été évalué chez un nombre limité de patients présentant une altération modérée de la fonction hépatique et n'a pas été évalué chez des patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation d'enfortumab vedotin n'est pas justifiée dans la population pédiatrique pour l'indication de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

#### **Mode d'administration**

PADCEV doit être administré par voie intraveineuse. La dose recommandée doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. L'enfortumab vedotin ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration (voir rubrique 6.6 du RCP). »

## **4. Besoin médical**

- Le carcinome urothélial touche majoritairement (90-95% des cas) la vessie (Tumeur de la Vessie - TV), mais peut également se développer au niveau des voies excrétrices supérieures dans 5-10% des cas (uretère ou pelvis rénal) (Tumeur des Voies Excrétrices Supérieures - TVES)<sup>1</sup>.
- Le cancer de la vessie est le 2<sup>ème</sup> cancer urologique le plus fréquent en France (après le cancer de la prostate) avec une incidence correspondant à 13 074 nouveaux cas en France en 2018. L'incidence des tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures (TVES) était de 1 073 nouveaux cas en France en 2018<sup>2</sup>.
- Bien que la majorité des patients soient diagnostiqués à un stade de maladie non invasive, 15 à 25 % des carcinomes urothéliaux présentent ou évoluent vers une maladie invasive c'est-à-dire une atteinte musculaire ou métastatique. Une fois qu'il a envahi la musculature, le carcinome urothélial de la vessie est une maladie agressive qui nécessite un traitement pluridisciplinaire comprenant une chirurgie radicale (cystectomie) ou une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie. La survie globale dépend entre autres du stade pathologique ; pour les patients atteints d'un stade pT0, la survie médiane est de 11,3 ans, pour les patients au pT2, elle est de 6,25 ans, tandis que pour les patients au stade pT3/T4, la survie médiane est de 2 ans (Supit et al, 2014 ; Mitra et al, 2011 ; Barton Grossman et al, 2003). Malgré la chirurgie, les récurrences sont fréquentes et plus de 50% des patients évolueront vers un stade métastatique dans les deux ans suivant la cystectomie radicale<sup>3</sup>. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique<sup>4</sup>.

1 Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, et al. French ccAFU guidelines – update 2020-2022 : bladder cancer. Progrès en urologie (2020) 30, S78-S135

2 INCA. Cancers de la vessie : les points clés. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Les-points-cles>

3 Benjamin A Gartrell MD & Guru Sonpavde (2013) Emerging drugs for urothelial carcinoma, Expert Opinion on Emerging Drugs, 18:4, 477-494, DOI: 10.1517/14728214.2013.853741

4 Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M., Fazzari M., McCaffrey J.A., Scher H.I., et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999 ; 17 (10) : 3173-3181

En première ligne, le traitement est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients éligibles au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1), les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine), MVAC-HD (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine), MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) peuvent être utilisés.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment carboplatine + gemcitabine). Pour les patients inéligibles au cisplatine et dont la tumeur exprime le marqueur PD-L1 +, l'atezolizumab (anti PD-L1) et le pembrolizumab (anti PD1) disposent d'une AMM, mais ne sont pas pris en charge dans cette indication en France.

A noter que pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, l'utilisation de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est indiquée comme traitement d'entretien<sup>5</sup>. Concernant les patients qui progressent après une chimiothérapie à base de sels de platine, les traitements d'immunothérapie (pembrolizumab, atézolizumab et nivolumab) disposent d'une AMM en Europe. Les recommandations françaises du CCAFU 2020-2022<sup>6</sup> préconisent d'utiliser le pembrolizumab (KEYTRUDA), seul traitement d'immunothérapie pris en charge en France.

Selon l'ESMO<sup>7</sup>, après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1), les alternatives disponibles sont l'enfortumab vedotin, les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel), la vinflunine

**Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles (les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel) et la vinflunine). Il persiste donc un besoin de disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients à ce stade de la maladie.**

---

5 BAVENCIO – Avis de la Commission de la Transparence du 3 mars 2021 ; disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984\\_BAVENCIO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf)

6 Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, et al. French ccAFU guidelines – update 2020-2022 : bladder cancer. Progrès en urologie (2020) 30, S78-S135

7 Powles T, et al. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 244-258.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de PADCEV (enfortumab vedotin) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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 anti PD-1 ou un anti PD-L1.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
JAVLOR vinflunine <i>Pierre Fabre médicament</i>	Non (vincaalcaloïdes et analogues)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.  L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un performance status (PS) $\geq 2$ .	30/01/2015	Modéré	ASMR V dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine et dont le Performance Status (PS) < 1	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les chimiothérapies à base de taxanes (paclitaxel docétaxel) sont utilisées hors AMM et sont recommandées<sup>8,9</sup> dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après un traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 et un traitement à base de sels de platine ; elles sont donc retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les spécialités à base paclitaxel sont le TAXOL (du laboratoire BMS) ainsi que les génériques à base paclitaxel (laboratoires ARROW, HOSPIRA, TEVA, SANDOZ, MYLAN, KABI et AHCL).

Les spécialités à base de docétaxel sont le TAXOTERE (du laboratoire Sanofi) ainsi que les génériques à base de docétaxel (laboratoires ACCORD, ARROW, HOSPIRA, KABI et NORDIC).

8 T. Powles. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 2021 (disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>)

9 NCCN Guidelines for Patients. Bladder cancer. 2021. Disponible sur : <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/bladder-patient.pdf>

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication de l'AMM évaluée sont JAVLOR (vinflunine) ainsi que les chimiothérapies à base de taxanes (paclitaxel, docétaxel).

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

Depuis le 18 décembre 2019, la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin) dispose d'une AMM aux Etats-Unis : « *traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients adultes ayant été traités par un anti-PD1 ou anti-PDL-1 et une chimiothérapie à base de sels de platine aux stades néoadjuvant/adjuvant, localement avancé ou métastatique* ».

### → Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non demandée	
Allemagne	En cours	Population de l'AMM
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

## 7. Analyse des données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance reposent principalement sur les résultats de l'analyse principale l'étude de phase III (EV-301).

Par ailleurs, le laboratoire a déposé :

- des résultats d'une analyse exploratoire des données actualisées d'efficacité et de tolérance de l'étude EV-301. Pendant cette phase d'extension, les patients du groupe chimiothérapie avaient la possibilité de recevoir l'enfortumab vedotin à la place de la chimiothérapie. Les résultats de cette analyse exploratoire ne tiennent pas compte des modifications du traitement de l'étude.
- des résultats de l'étude de phase II non comparative (EV-201). Les résultats de cette étude ne seront pas présentés dans cet avis dans la mesure où les résultats de la phase III comparative sont disponibles.

- des données de tolérance issues du programme d'accès compassionnel d'enfortumab vedotin (étude EV-902), des données de l'accès précoce post-AMM ainsi que des données de tolérance post-commercialisation de PADCEV aux Etats-Unis.
- des données complémentaires de pharmacovigilance depuis la date de l'autorisation d'accès précoce post-AMM.

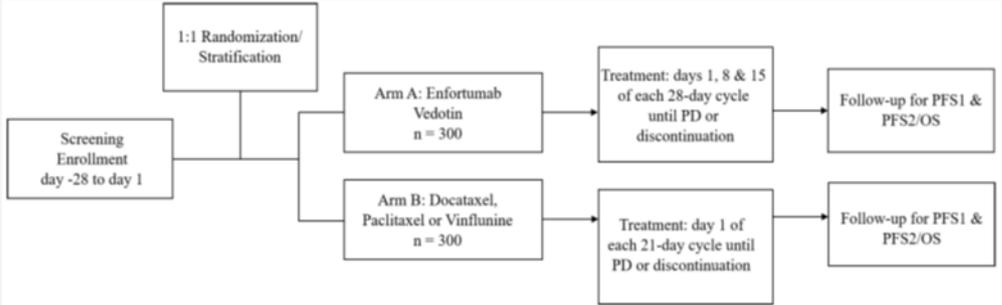
## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Étude EV-301

<b>Référence</b>	<b>Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma<sup>10</sup></b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03474107
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer la survie globale des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique traités par enfortumab vedotin à la survie globale des patients traités par chimiothérapie.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative versus chimiothérapie (docétaxel, paclitaxel ou vinflunine), en ouvert, en groupes parallèles.  La randomisation était stratifiée selon le score ECOG PS <sup>11</sup> (0 versus 1), les régions du monde (Union Européenne occidentale versus États-Unis versus reste du monde) et les métastases hépatiques (Oui versus Non).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 27 juin 2018 – 17 janvier 2020.  Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire considérée comme principale : 15 juillet 2020.  Date d'extraction des données de l'analyse exploratoire : 30 juillet 2021.  Étude conduite dans 158 centres dans 19 pays (dont 14 centres en France ayant inclus 54 patients).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient adulte (<math>\geq 18</math> ans),</li> <li>- Carcinome urothélial (cancer de la vessie, du bassin, des uretères ou de l'urètre confirmé par histologie ou cytologie). Les patients avec un carcinome urothélial (cellules transitionnelles) à cellules squameuses ou mixtes étaient éligibles,</li> <li>- Progression radiologique ou rechute au cours ou après traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI) (anti-PD1 ou anti-PD-L1) au cours du stade localement avancé ou métastatique. Les patients ayant arrêté le traitement pour cause de toxicité étaient éligibles si une progression de la maladie était rapportée à la suite de l'arrêt du traitement. Le traitement par ICI pouvait ne pas être le dernier traitement reçu.</li> <li>- Traitement antérieur par chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) au stade métastatique/localement avancé,</li> </ul>

10 Powles T et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021.

11 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Référence	<b>Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma<sup>10</sup></b>
	<p>néoadjuvant ou adjuvant. Dans le cas d'un traitement au stade néoadjuvant ou adjuvant, le patient devait avoir progressé dans les 12 mois suivant la fin du traitement,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie métastatique ou localement avancée confirmée radiologiquement,</li> <li>– Statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Préexistence d'une neuropathie sensitive ou motrice de grade <math>\geq 2</math>,</li> <li>– Métastases du système nerveux central (SNC) actives.</li> <li>– Toxicité cliniquement significative en cours (<math>\geq</math> grade 2 à l'exception de l'alopécie) associée à un traitement antérieur (incluant un traitement systémique, la radiothérapie ou la chirurgie),</li> <li>– Traitement antérieur du carcinome urothélial par chimiothérapie avec toutes les thérapies du groupe contrôle,</li> <li>– Présence d'une kératite active ou d'ulcérations cornéennes,</li> <li>– Antécédent de diabète sucré non contrôlé au cours des 3 mois précédant la première dose du traitement de l'étude,</li> <li>– Antécédent d'une autre malignité dans les 3 ans précédant la première dose du produit à l'étude, ou d'une preuve de maladie résiduelle d'un cancer antérieur,</li> <li>– Hépatite B ou C connue active,</li> <li>– Antécédent d'infection au VIH,</li> <li>– Antécédent documenté d'accident vasculaire cérébral, angor instable, d'infarctus du myocarde ou de symptômes cardiaques selon les classes NYHA III-IV dans les 6 mois précédant la première dose de traitement,</li> <li>– Radiothérapie ou chirurgie importante au cours des 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude,</li> <li>– Hypersensibilité connue à l'un des traitements à l'étude.</li> </ul>
Schéma de l'étude	 <p>The flowchart illustrates the study design. It begins with a 'Screening Enrollment' phase from day -28 to day 1. This leads to a '1:1 Randomization/Stratification' phase. The study is then divided into two parallel arms: 'Arm A: Enfortumab Vedotin n = 300' and 'Arm B: Docataxel, Paclitaxel or Vinflunine n = 300'. Arm A receives treatment on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle until progression (PD) or discontinuation. Arm B receives treatment on day 1 of each 21-day cycle until PD or discontinuation. Both arms proceed to follow-up for Progression-Free Survival 1 (PFS1), Progression-Free Survival 2 (PFS2), and Overall Survival (OS).</p> <p>L'étude comportait 3 phases : une phase de sélection, une phase de traitement randomisée en deux bras parallèles (1 :1) et une phase de suivi.</p> <p>La sélection des patients était réalisée jusqu'à 28 jours avant la randomisation. Après randomisation (J1), les patients débutaient par le cycle 1 et continuaient avec les cycles supplémentaires de traitement de 21 ou 28 jours jusqu'à rencontre d'un critère d'arrêt de traitement ou la fin de l'étude. Après l'arrêt du traitement, les patients avaient une visite de suivi 30 jours (<math>\pm 7</math> jours) après la dernière dose de traitement administrée pour des évaluations de tolérance. Si un patient arrêta le traitement de l'étude avant la progression de la maladie, il devait débiter la phase de suivi post-traitement et continuer les</p>

<b>Référence</b>	<b>Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma<sup>10</sup></b>
	évaluations d'imageries réalisées tous les 56 jours ( $\pm$ 7 jours) jusqu'à ce que la progression soit documentée ou que le patient débute un nouveau traitement anticancéreux.
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p><b>Groupe EV :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfortumab vedotin à la dose de 1,25 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. La dose maximale autorisée dans cette étude était de 125 mg.</li> </ul> <p><b>Groupe chimiothérapie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Docétaxel, paclitaxel ou vinflunine, administré par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, selon le choix de l'investigateur avant la randomisation (la vinflunine était autorisée seulement dans les pays où elle dispose d'une AMM pour le traitement du CU). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le docétaxel était administré à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> pendant une heure.</li> <li>• La vinflunine était administrée à la dose de 320 mg/m<sup>2</sup> (la proportion totale de patients traitée par vinflunine ne pouvait excéder 35%).</li> <li>• Le paclitaxel était administré à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> pendant une durée de 3 heures.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Réductions de dose et arrêt de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Concernant l'EV, des réductions de doses étaient autorisées en cas d'événement indésirable : dose réduite à 1 mg/kg (réduction d'un palier) ou à 0,75 mg/kg (réduction de deux paliers). Des interruptions de dose étaient également possibles, d'une durée allant jusqu'à 8 semaines (2 cycles). EV n'a pas été administré aux patients ayant une ClCr &lt; 30 ml/min.</li> <li>– Dans le groupe chimiothérapie, les patients devaient continuer le traitement à l'étude jusqu'à progression radiologique de la maladie évaluée par l'investigateur ou rencontre d'un autre critère d'arrêt de traitement ou de fin d'étude. Les chimiothérapies devaient être interrompues en cas de toxicité hématologique de Grade 4 liée au traitement et en cas de toxicité non hématologique de Grade <math>\geq</math> 3, et les doses devaient être modifiées.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>La survie globale (SG)</b> définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès toutes causes. Les patients encore vivants à la date de l'extraction ont été censurés à leur date de dernières nouvelles ou à la date de gel de base, la première des deux dates étant retenue.</p> <p>La population d'analyse principale de la survie globale était la population FAS (Full Analysis Set) composée de tous les patients randomisés (analyse sur selon le principe de l'ITT).</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Critères de jugement hiérarchisés (évaluation par l'investigateur selon RECIST v1.1) :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Survie sans progression 1 (SSP 1), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date documentée de progression radiologique de la maladie ou la date de décès toutes causes ;</li> </ol>

Référence	<b>Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma<sup>10</sup></b>
	<p>2. Taux de réponse objective (TRO) : la réponse objective a été définie comme l'obtention d'une réponse complète (RC) ou partielle (RP) ;</p> <p>3. Taux de contrôle de la maladie (TCM) : proportion de patients ayant eu une RC ou une RP ou une maladie stable.</p> <p><b>Autres critères de jugement secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 ;</li> <li>– Qualité de vie évaluée par le questionnaire EuroQoL-5D-5L ;</li> <li>– Durée de réponse (DR) : délai entre l'obtention d'une réponse objective et la date de la 1ère progression ou le décès ;</li> <li>– Survie sans progression 2 (SSP 2), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie après l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux, ou la date de décès toutes causes.</li> </ul>
Taille de l'échantillon	<p>L'étude a été conçue avec une approche séquentielle comprenant deux analyses prévues : une analyse intermédiaire et une analyse finale.</p> <p>Afin de mettre en évidence un Hazard Ratio (HR) de décès de 0,75 entre les deux groupes de traitement, la valeur médiane attendue dans le groupe contrôle étant de 8 mois et celle dans le groupe traité de 10,7 mois, avec pourcentage de perdus de vue de 10%, une puissance de 85% et un risque alpha unilatéral de 0,025, 439 décès étaient nécessaires pour l'analyse finale et 285 décès pour l'analyse intermédiaire (65% du nombre total d'événements attendu). Il a été prévu de randomiser approximativement 600 patients afin d'obtenir le nombre d'événements attendu.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><b>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</b></p> <p><b>Analyses prévues au protocole</b></p> <p>Une analyse intermédiaire et une analyse finale ont été prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'analyse intermédiaire de la survie globale était prévue après la survenue d'au moins 285 événements (65% des événements attendus). Cette analyse intermédiaire prévoyait l'arrêt de l'étude pour efficacité ;</li> <li>– L'analyse finale de la survie globale était prévue après la survenue d'au moins 439 événements.</li> </ul> <p><b>Ajustement de la multiplicité</b></p> <p>Un contrôle du risque alpha a été prévu dans les analyses intermédiaire et finale du critère de jugement principal (survie globale) ainsi que pour les principaux critères de jugement secondaires (survie sans progression, taux de réponse objective et taux de contrôle de la maladie).</p> <p>L'évaluation de la survie globale était réalisée dans la population des patients randomisés (FAS). Le risque alpha unilatéral à 2,5% dans l'étude était contrôlé afin de tenir compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– De la réalisation d'une analyse intermédiaire et d'une analyse finale,</li> </ul>

– De l'évaluation hiérarchisée des critères de jugement secondaires (SSP→TRO→TCM) aux analyses intermédiaire et finale seulement si la significativité statistique était atteinte sur le critère de jugement principal.

Pour les analyses intermédiaire et finale, les tests réalisés sur les critères de jugement secondaires de SSP, TRO et TCM ont été réalisés de manière hiérarchisée. Les seuils de significativité statistique d'efficacité aux analyses intermédiaire et finale ont été calculés par la méthode de Lan et DeMets. Pour les deux analyses, intermédiaire et finale, les seuils de significativité (valeur de p nominal) pour chacun des critères testés sont présentés ci-après :

Analysis	Criteria for conducting analysis (projected timing)	Endpoint/Analysis Set	Efficacy Boundary	
			P-value(1-sided) at the boundary	Approx. observed HR/Z value at the boundary
Interim Analysis	Approx. 285 OS events are observed	OS/FAS	0.00541	HR=0.74
		PFS1/FAS	0.02072	HR=0.82
		ORR /RES	0.02337	Z=1.99
		DCR/RES	0.02337	Z=1.99
Final(Primary) Analysis	Approx. 439 OS events are observed	OS/FAS	0.02332	HR=0.83
		PFS1/FAS	0.01196	HR=0.82
		ORR/RES	0.01251	Z=2.24
		DCR/RES	0.01251	Z=2.24

### Critère de jugement principal : survie globale

Les courbes de survie de SG ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les médianes de survie globale et leur IC95% ont également été calculés.

Les deux groupes (enfortumab vedotin versus chimiothérapies) ont été comparés en utilisant un test du log-rank stratifié (avec les strates utilisées pour la randomisation). L'effet du traitement a été quantifié en utilisant un modèle de Cox stratifié pour estimer le HR et les intervalles de confiance (IC) associés.

### Population d'analyse

**La population FAS (Full Analysis Set)** soit sur la population en intention de traiter (ITT), a été définie comme tous les patients randomisés. Cette population était utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal ainsi que le critère de jugement secondaire de SSP.

**L'ensemble des réponses évaluable (RES)** a été défini comme étant tous les patients de la population FAS qui ont une maladie mesurable (selon RECIST V1.1) par l'investigateur. Le RES a été utilisé pour l'analyse des critères liés à la réponse (TRO et TCM).

### Principaux amendements au protocole

**L'amendement 3 (version 4.0 du protocole, 14-SEP-2020)** : une étude d'extension avec cross-over a été mise en place puisque l'analyse intermédiaire a donné un résultat positif : les patients du groupe chimiothérapie avaient la possibilité de recevoir l'EV.

## Résultats :

### → Effectifs

Au total, 608 patients ont été randomisés (1 : 1) : 587 patients (296 patients dans le groupe enfortumab vedotin (EV) et 291 patients dans le groupe chimiothérapie) ont reçu un traitement. Sur les 291 patients ayant reçu un traitement dans le groupe chimiothérapie, 109 (37 %) ont reçu du docétaxel, 107 (37 %) du paclitaxel et 75 (26 %) de la vinflunine.

Au moment de l'analyse principale, le suivi médian de la SG était de 11,10 mois dans le groupe EV et 11,07 mois dans le groupe chimiothérapie.

A la date de l'analyse principale, 56 patients (18,6 %) dans le groupe EV et 22 patients (7,2 %) dans le groupe chimiothérapie étaient toujours traités. Au total, 33 patients (5,4%) ont eu une déviation majeure au protocole, dont 21 (7,0%) dans le groupe EV et 12 (3,9%) dans le groupe chimiothérapie.

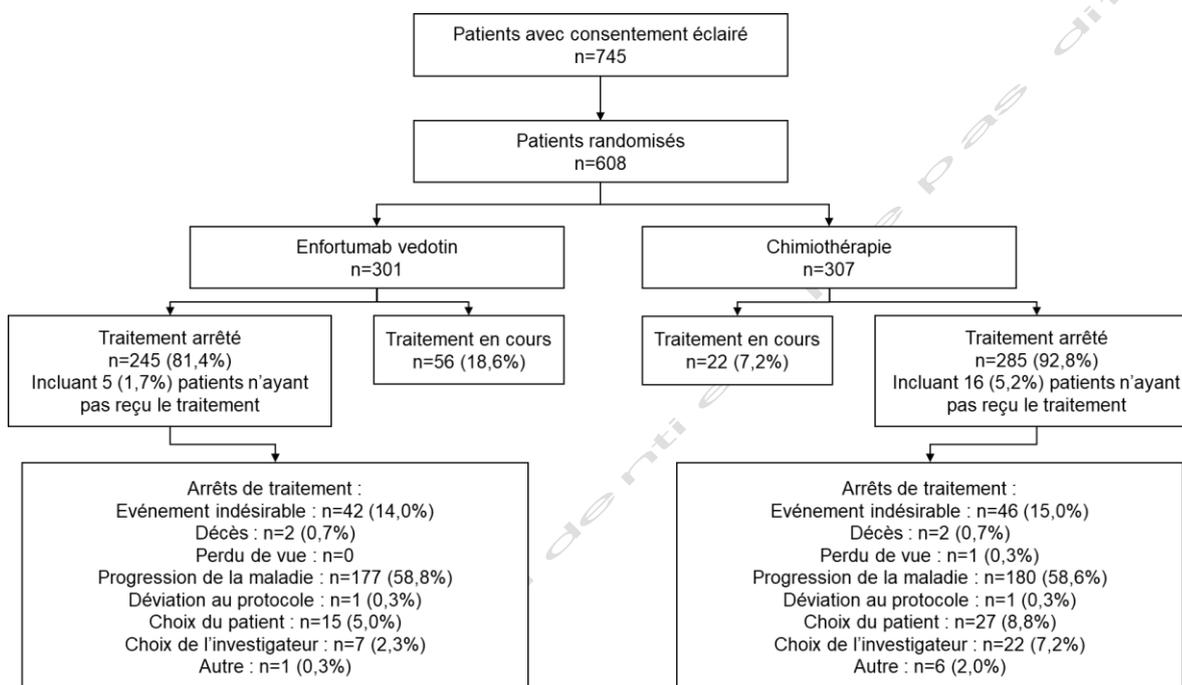


Figure 1 : Diagramme de flux des patients de l'étude EV-301 à la date de l'analyse principale (15/07/2020)

### → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude EV-301 (population FAS)

	enfortumab vedotin (N=301)	chimiothérapie (N =307)	Total (N=608)
<b>Age, ans</b>			
Médiane (min-max)	68 (34-85)	68 (30-88)	68 (30-88)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	238 (79,1)	232 (75,6)	470 (77,3)
<b>Fonction rénale*, n (%)</b>			
Normale	48 (15,9)	53 (17,3)	101 (16,6)

Altération légère	107 (35,5)	110 (35,8)	217 (35,7)
Altération modérée	136 (45,2)	139 (45,3)	275 (45,2)
Altération sévère	4 (1,3)	5 (1,6)	9 (1,5)
Evaluation Manquante	6 (2,0)	0	6 (1,0)

#### Score ECOG, n (%)

0	120 (39,9)	124 (40,4)	244 (40,1)
1	181 (60,1)	183 (59,6)	364 (59,9)

#### Type histologique, n (%)

Carcinome urothélial/cellules transitionnelles	229 (76,1)	230 (75,4)	459 (75,7)
Carcinome urothélial mixte	45 (15,0)	42 (13,8)	87 (14,4)
Autre	27 (9,0)	33 (10,8)	60 (9,9)
Inconnu	0	2 (0,7)	2 (0,3)

#### Etendue de la maladie, n (%)

Métastatique	290 (96,3)	289 (94,1)	579 (95,2)
Localement avancée	11 (3,7)	18 (5,9)	29 (4,8)

#### Métastases hépatiques, n (%)

Oui	93 (30,9)	95 (30,9)	188 (30,9)
Non	208 (69,1)	212 (69,1)	420 (69,1)

#### Métastases viscérales, n (%)

Oui	234 (77,7)	250 (81,7)	484 (79,7)
Non	67 (22,3)	56 (18,3)	123 (20,3)
Evaluation manquante	0	1 (0,3)	1 (0,2)

\*\*Evaluée selon Cockcroft-Gault. Normale :  $\geq 90$  mL/min ; faible :  $\geq 60$  et  $< 90$  mL/min ; modérée :  $\geq 30$  et  $< 60$  mL/min ; sévère :  $\geq 15$  et  $< 30$  mL/min ; \*\*Incluant bassinets et uretères. Vessie/autre incluait urètre, vessie et autre

Au total, 561 (92,3 %) patients ont eu une prise en charge chirurgicale antérieure et 199 (32,7 %) patients ont reçu une radiothérapie. Environ trois-quarts des patients (75,8 %) avait reçu deux lignes antérieures de traitement systémique au stade localement avancé ou métastatique, 12,5 % avaient reçu au moins 3 lignes et 11,7 % avaient reçu une seule ligne. Les traitements antérieurs sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Traitements systémiques anticancéreux antérieurs

	enfortumab vedotin (N=301)	chimiothérapie (N =307)	Total (N=608)
<b>ICI précédemment reçu, n (%)</b>			
Nivolumab	21 (7,0)	13 (4,2)	34 (5,6)
Pembrolizumab	146 (48,5)	144 (46,9)	290 (47,7)
Atézolizumab	86 (28,6)	89 (29,0)	175 (28,8)
Avélumab	16 (5,3)	13 (4,2)	29 (4,8)

Durvalumab	35 (11,6)	56 (18,2)	91 (15,0)
Autre	11 (3,7)	11 (3,6)	22 (3,6)
<b>Utilisation d'anti-PD1/anti-PD-L1, n (%)</b>			
Anti-PD1 seulement	164 (54,5)	150 (48,9)	314 (51,6)
Anti-PD-L1 seulement	133 (44,2)	151 (49,2)	284 (46,7)
Anti-PD1 et anti-PD-L1	3 (1,0)	6 (2,0)	9 (1,5)
<b>Type de chimiothérapie à base de sels de platine précédemment reçu, n (%)</b>			
A base de cisplatine	193 (64,1)	190 (61,9)	383 (63,0)
A base de carboplatine	74 (24,6)	85 (27,7)	159 (26,2)
A base de cisplatine et carboplatine	34 (11,3)	31 (10,1)	65 (10,7)

### → Critère de jugement principal : survie globale (FAS)

Les données de l'analyse intermédiaire (gel de base du 15 juillet 2020) ayant démontré un effet du traitement statistiquement significatif en faveur de l'enfortumab vedotin, le comité de surveillance et de suivi de l'essai clinique a recommandé de lever l'insu. L'analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse principale.

#### **Analyse principale (11 mois de suivi) – gel de base du 15 juillet 2020**

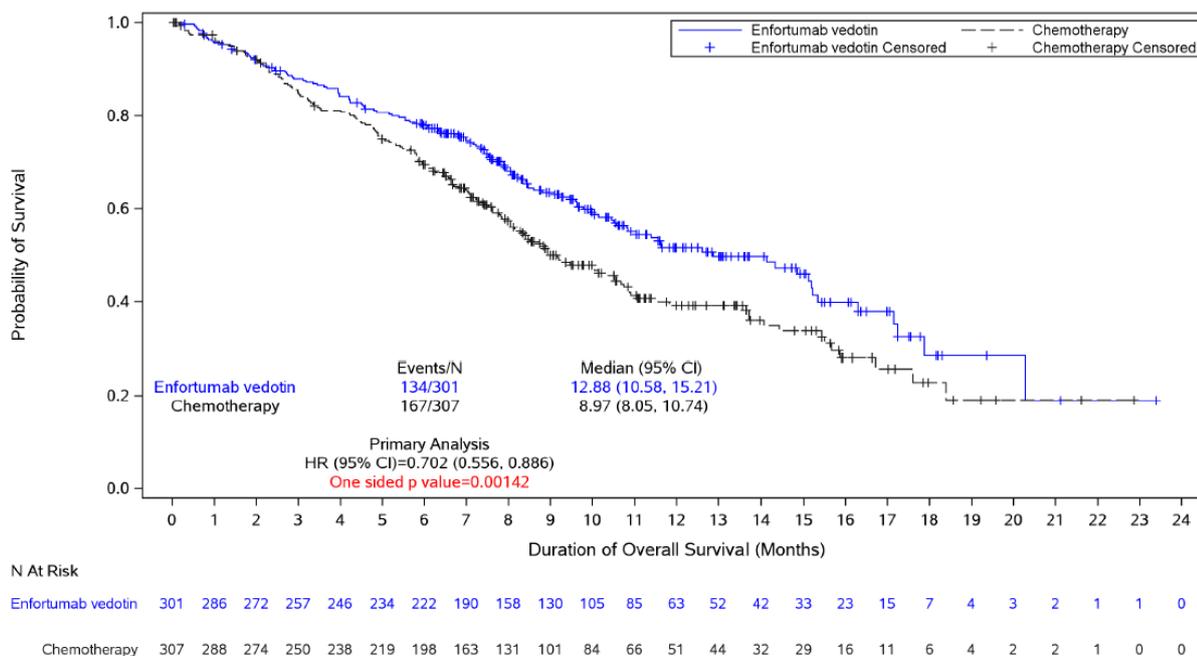
Le critère de jugement principal a été évalué dans la population ITT (n=608). Après un suivi médian de 11,1 mois, la durée médiane de la survie globale a été de 12,88 mois [IC95% : 10,58 - 15,21 mois] dans le groupe EV versus 8,97 mois [IC95% : 8,05 - 10,74 mois] dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,702 [IC95% : 0,556 - 0,886] (p= 0,00142)), soit **un gain absolu de 3,91 mois en faveur du groupe enfortumab vedotin.**

Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal (population ITT)

	Groupe EV (n=301)	Groupe chimiothérapie (n=307)
<b>Durée médiane de survie (min-max) en mois</b>	12,88 (0,30 - 23,39)	8,97 (0,03 - 22,87)
<b>Nombre de décès n (%)</b>	134 (44,5)	167 (54,4)
<b>Taux de survie globale, % (IC<sub>95%</sub>)</b>		
- A 6 mois	77,9 (72,74 - 82,25)	69,5 (63,85 - 74,38)
- A 12 mois	51,5 (44,63 - 58,03)	39,2 (32,60 - 45,64)
<b>Hazard Ratio<sup>a</sup></b>	HR = 0,702 [IC <sub>95%</sub> : 0,556-0,886] (p= 0,00142) <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Les facteurs de stratification étaient le statut ECOG, la région géographique et les métastases hépatiques

<sup>b</sup> Le risque alpha pour cette analyse a été contrôlé à 2,5 % (unilatéral), le résultat est statistiquement significatif p< 0,00679



**Figure 2 : Survie globale, selon la méthode de Kaplan Meier (ITT) – analyse principale (population ITT)**

Pour rappel, après 11 mois de suivi, 245 patients (81,4 %) dans le groupe EV et 285 patients (92,8 %) dans le groupe chimiothérapie avaient arrêté leur traitement.

Parmi les patients ayant arrêté le traitement, 108 patients (35,9 %) dans le groupe EV et 118 patients (38,4 %) dans le groupe chimiothérapie ont reçu un traitement anticancéreux en ligne ultérieure. Le traitement anticancéreux ultérieur le plus fréquent était le paclitaxel dans les deux groupes de traitement (19 patients (6,3 %) dans le groupe enfortumab vedotin et 18 patients (5,9 %) dans le groupe chimiothérapie).

### **Analyse en sous-groupe (analyse exploratoire) – gel de base du 15 juillet 2020**

Cette analyse suggère un effet de traitement semblable à celui noté dans l’analyse principale. Cependant, les résultats ne seront pas présentés en l’absence de contrôle du risque alpha, ces analyses en sous-groupes sont considérées comme exploratoires.

### **Analyse exploratoire à 24 mois de suivi – gel de base du 30 juillet 2021**

Pendant la phase d’extension, les patients du groupe chimiothérapie avaient la possibilité de recevoir l’enfortumab vedotin à la place de la chimiothérapie. Les résultats de cette analyse exploratoire ne tiennent pas compte des modifications du traitement de l’étude.

Cette analyse a suggéré des résultats similaires à ceux de l’analyse principale : après un temps de suivi moyen de 23,75 mois, la médiane de survie globale suggérée a été de 12,91 mois [IC95% : 11,01 - 14,92 mois] dans le groupe EV et de 8,94 mois [IC95% : 8,25 - 10,25 mois] dans le groupe chimiothérapie.

## **→ Critères de jugement secondaires évalué par l’investigateur avec gestion de la multiplicité des analyses par hiérarchisation**

### **Analyse principale – gel de base du 15 juillet 2020**

Conformément à la procédure de hiérarchisation établie *a priori*, l’analyse du critère de jugement principal étant statistiquement significative, les critères secondaires hiérarchisés ont également été testés.

- Au total, 432 événements de SSP ont été rapportés (201 dans le groupe EV et 231 dans le groupe chimiothérapie), soit une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le groupe EV par rapport au groupe chimiothérapie (HR = 0,615, [IC<sub>95%</sub> : 0,505 - 0,748] ; p < 0,00001). La SSP médiane a été de 5,55 mois [IC<sub>95%</sub> : 5,32 - 5,82] dans le groupe EV *versus* 3,71 mois [IC<sub>95%</sub> : 3,52 - 3,94] dans le groupe chimiothérapie, soit un gain de 1,84 mois en faveur du groupe EV.

Les deux prochains critères de jugement secondaires ont été évalués dans une sous-population : la population disposant d'une évolution mesurable de la maladie selon les critères RECIST v1.1. Sur les 608 patients randomisés, un total de 584 patients (soit 96%) avait une maladie mesurable (288 patients dans le groupe EV et 296 patients dans le groupe chimiothérapie).

- Le taux de réponse objective a été de 40,6 % (117/288) ; [IC<sub>95%</sub> : 34,90 - 46,54] sous enfortumab vedotin *versus* 17,9 % (53/296) ; [IC<sub>95%</sub> : 13,71 - 22,76] sous chimiothérapie (p unilatéral < 0,001).
- Le taux de contrôle de la maladie a été de 71,9 % (207/288) ; [IC<sub>95%</sub> : 66,30 - 76,99] sous enfortumab vedotin *versus* 53,4 % (158/296) ; [IC<sub>95%</sub> : 47,52 - 59,17] sous chimiothérapie (p unilatéral < 0,001).

### **Analyse exploratoire à 24 mois de suivi – gel de base du 30 juillet 2021**

L'analyse exploratoire a suggéré les résultats suivants :

- Au total, 479 événements de SSP ont été rapportés (231 dans le groupe EV et 248 dans le groupe chimiothérapie). La SSP médiane a été de 5,55 mois [IC<sub>95%</sub> : 5,32 - 6,28] dans le groupe EV et *été de* 3,71 mois [IC<sub>95%</sub> : 3,52 - 3,94] dans le groupe chimiothérapie.
- Le taux de réponse objective a été de 41,3 % (119/288) ; [IC<sub>95%</sub> : 35,57 - 47,25] sous enfortumab vedotin *et de* 18,6 % (55/296) ; [IC<sub>95%</sub> : 14,32 - 23,49] sous chimiothérapie.
- Le taux de contrôle de la maladie a été de 71,9 % (207/288) ; [IC<sub>95%</sub> : 66,30 - 76,99] avec l'enfortumab vedotin *et de* 53,4 % (158/296) ; [IC<sub>95%</sub> : 47,52 - 59,17] sous chimiothérapie.

### **→ Critère de jugement secondaire évalué par l'investigateur, sans gestion de la multiplicité des analyses : la survie sans progression 2 – gel de base du 15 juillet 2020**

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque *alpha* liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

La durée de réponse médiane selon RECIST 1.1 chez les patients répondeurs a été de 7,39 mois [IC<sub>95%</sub> : 5,59 - 9,46] dans le groupe EV et de 8,11 mois [IC<sub>95%</sub> : 5,65 - 9,56] dans le groupe chimiothérapie. La médiane de SSP2 a été de 9,63 mois ; [IC<sub>95%</sub> : 8,21 – 10,58 mois] dans le groupe EV et de 7,00 mois [IC<sub>95%</sub> : 6,54 - 8,05 mois] dans le groupe chimiothérapie.

Par ailleurs, des données actualisées à la date du 30 juillet 2021 ont été soumises, compte tenu du caractère purement exploratoire de ces données, ces résultats ne seront pas présentés.

### **→ Qualité de vie**

La qualité de vie a été évaluée au travers du questionnaire EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. En raison des limites méthodologiques identifiées (résultats issus de critères de jugement exploratoires et absence de gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ ), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur le score EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. Les résultats ne seront par conséquent pas présentés.

## 7.2 Tolérance

### 7.2.1 Données issues des études cliniques

#### 7.2.1.1 Étude EV-301 – analyse principale (gel de base du 15/07/2020)

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées lors de l'analyse du 15/07/2020 ont été présentées dans l'avis de la Commission de la transparence du 1<sup>er</sup> juin 2022<sup>12</sup>.

#### 7.2.1.2 Étude EV-301 – analyse exploratoire (gel de base du 30/07/2021)

À la date du 30 juillet 2021, la durée médiane (min-max) du traitement était de 4,99 mois (0,5 – 29,9 mois) pour le groupe EV et 3,45 mois (0,2 -26,4 mois) pour le groupe chimiothérapie. Un arrêt définitif de traitement suite à la survenue d'un EI a été rapporté chez 56 patients (18,9%) dans le groupe EV et 54 patients (18,6%) dans le groupe chimiothérapie. La principale cause d'arrêt de traitement était la neuropathie périphérique sensorielle (3,7% dans le groupe EV versus 2,4% dans le groupe chimiothérapie).

Au total, la fréquence des événements indésirables sous traitement (EI), des EI graves (EIG), des EI de grade  $\geq 3$  a été globalement comparable entre les deux groupes.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables et des décès

	EV N=296	Chimiothérapie N=291
Evénements indésirables (EI), n (%)	290 (98,0)	288 (99,0)
Evénements indésirables graves (EIG), n (%)	142 (48,0)	132 (45,4)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	56 (18,9)	54 (18,6)
EI de grade $\geq 3$ , n (%)	215 (72,6)	196 (67,4)
EI ayant entraîné une interruption du traitement, n (%)	187 (63,2)	89 (30,6)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	21 (7,1)	16 (5,5)
Décès, n (%)	203 (68,6)	229 (78,7)

Au total, 72,6% (215/296) ont rapporté au moins un EI de grade  $\geq 3$  dans le groupe EV versus 67,4% (196/291) dans le groupe chimiothérapie. Dans le groupe EV, les EI de grade  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 5\%$  dans l'un des bras) ont été les éruptions maculopapuleuses (7,4% vs. 0% dans le groupe chimiothérapie), la fatigue (7,1% vs. 4,8%), l'hyperglycémie (7,1% vs. 1,0%), la diminution du nombre de neutrophiles (7,1% vs. 15,5%), l'anémie (6,4% vs. 12%), la perte d'appétit (5,4% vs. 2,4%) et la neuropathie périphérique sensorielle (5,1% vs. 2,1%).

Les EIG les plus fréquents dans le groupe EV ont été la lésion rénale aiguë (6,8% vs. 2,4% dans le groupe chimiothérapie), une infection bactérienne du tractus urinaire (4,4% vs. 1,0%), une progression tumorale maligne (4,1% vs. 2,1%) et une pneumonie (4,1% vs. 2,4%). Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait de neutropénie fébrile (5,5% vs. 1,4% dans le groupe EV).

Au total, 203 patients (68,6%) du groupe EV et 229 patients (78,7%) du groupe chimiothérapie étaient décédés. La principale cause rapportée du décès a été la progression de la maladie dans les deux groupes. Parmi ces patients, dans le groupe EV, 21 patients (7,1%) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 7 décès (2,4%) considérés liés au traitement selon l'investigateur. Dans le groupe

12 HAS. Avis de la Commission de la transparence de PADCEV du 1er juin 2022. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/padcev\\_ap47\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/padcev_ap47_decision_et_avis_ct.pdf)

chimiothérapie, 16 patients (5,5%) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 3 décès (1,0%) considérés liés au traitement selon l'investigateur. Les causes de décès considérées liées au traitement ont été :

- Dans le groupe EV, il s'agissait d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) pour 2 patients, d'une pneumonie pour 1 patient, d'un dysfonctionnement hépatique pour 1 patient, d'une hyperglycémie pour 1 patient, d'un abcès pelvien pour 1 patient et d'un choc septique pour 1 patient.
- Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait d'un sepsis neutropénique pour 1 patient, d'une pancytopenie pour 1 patient et d'un sepsis pour 1 patient.

Il convient de préciser que parmi les cas de SDMV dans le groupe EV, un patient a eu une éruption cutanée bulleuse qui se diffusait au niveau des extrémités supérieures et inférieures. Dans le second cas de SDMV, le patient avait un antécédant diabète du type 1, le SDMV a été considéré par l'investigateur comme secondaire à une détérioration aiguë de la fonction rénale et à une hyperglycémie.

Le résumé des événements d'intérêt spécifique est présenté dans le tableau 5. La majorité des EI d'intérêt spécifique a été d'intensité faible à modérée.

**Tableau 5 : Résumé des événements indésirables d'intérêt spécifique**

Evénements indésirables	enfortumab vedotin (n=296)	chimiothérapie (n=291)
<b>Réactions liées à l'injection</b>		
Total	28 (9,5)	18 (6,2)
≥ Grade 3	4 (1,4)	0
<b>Sécheresse oculaire</b>		
Total	74 (25,0)	17 (5,8)
≥ Grade 3	2 (0,7)	1 (0,3)
<b>Trouble de la cornée</b>		
Total	3 (1,0)	1 (0,3)
≥ Grade 3	0	0
<b>Vision floue</b>		
Total	20 (6,8)	7 (2,4)
≥ Grade 3	0	1 (0,3)
<b>Réactions cutanées</b>		
Total	163 (55,1)	58 (19,9)
≥ Grade 3	44 (14,8)	2 (0,7)
<b>Hyperglycémies</b>		
Total	35 (11,8)	9 (3,1)
≥ Grade 3	21 (7,1)	4 (1,4)
<b>Neuropathies périphériques</b>		
Total	153 (51,7)	103 (35,4)
≥ Grade 3	22 (7,4)	9 (3,1)

## 7.2.2 Données issues de l'étude EV-902

Le 24 décembre 2021, l'ANSM a pris la décision de suspendre les autorisations d'instauration de traitements par enfortumab vedotin en accès compassionnel suite à la survenue de six cas graves de toxicité cutanée, dont trois d'évolution fatale. Pour ces cas, les signes cutanés étaient annonciateurs d'une toxicité systémique à l'origine des décès rapportés<sup>13</sup>.

Le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) a demandé au laboratoire une investigation relative à ce signal pour rendre un nouvel avis sur le rapport bénéfice/risque<sup>14</sup>. Ainsi, les données issues du programme d'accès compassionnel (étude EV-902) de PADCEV ont été analysées par le CHMP dans le cadre de la mise à disposition de ces nouvelles données de tolérance début janvier 2022.

Au total, au 10 janvier 2022, 10 cas d'éruptions cutanées sévères d'origine médicamenteuse (incluant 13 événements) ont été rapportées parmi les 231 patients inclus dans le programme d'accès compassionnel (étude EV-902). La dernière mise à jour comptabilise 163 patients français (163/262 patients) soit un peu plus de 60% des patients de l'accès compassionnel. Les événements les plus fréquents ont été : la dermatite bulleuse (4 événements), le syndrome de Stevens-Johnson (3 événements), la nécrolyse épidermique toxique (2 événements), le SDRIFE (Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema, 1 événement) et l'éruption médicamenteuse (1 événement).

Parmi les 10 cas d'éruptions cutanées sévères d'origine médicamenteuse, **5 cas ont conduit au décès du patient (dont 4 cas rapportés en France)**.

Les éruptions cutanées sévères d'origine médicamenteuse font partie des risques importants identifiés associés à l'utilisation de PADCEV (enfortumab vedotin). A ce titre, elles font l'objet de mesures spécifiques de communication et de minimisation des risques au travers du RCP, de la notice d'information patient et de la mise en place d'une carte patient.

**Suite à l'examen de ces nouvelles données par le CHMP et le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), une mise à jour du RCP a été effectuée ainsi que la mise en place d'une carte patient pour chacun des patients traités par PADCEV (enfortumab vedotin).** Cette carte patient fournit des informations destinées aux patients, relatives aux risques d'éruptions cutanées sévères d'origine médicamenteuse, leurs signes et symptômes ainsi que les premières mesures d'urgence en cas de symptômes de réactions cutanées.

## 7.2.3 Données de pharmacovigilance post-commercialisation aux Etats-Unis (analyse issue du rapport du CHMP du 24 février)

PADCEV (enfortumab vedotin) dispose d'une AMM aux Etats-Unis obtenue le 18 décembre 2019 dans l'indication « traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients adultes ayant été traités par un anti-PD1 ou anti-PDL-1 et une chimiothérapie à base de sels de platine aux stades néoadjuvant/adjuvant, localement avancé ou métastatique ».

**Selon le Periodic Adverse Experience Report (PAER)**, entre le 18 décembre 2019 au 17 mars 2020, un total de 147 événements indésirables dans le cadre de 55 rapports de cas ont été reçus au cours de cette période.

Parmi ces 147 EI :

- 64 ont été sévères et inattendus,

<sup>13</sup> Accès compassionnel à Enfortumab Vedotin : maintien de la suspension et recommandations sur la prise en charge des toxicités cutanées. Disponible en ligne sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acces-compassionnel-a-enfortumab-vedotin-maintien-de-la-suspension-et-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-toxicites-cutanees>

<sup>14</sup> Un 1er avis positif a été rendu le 16 décembre 2021 puis un 2nd le 24 février 2022.

- 18 ont été graves et attendus,
- 26 ont été non graves et inattendus,
- 39 ont été non graves et attendus.

Les événements les plus fréquents ont été liés à la progression de la maladie. Les réactions cutanées incluant la toxicité cutanée, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été considérés comme les événements indésirables inattendus les plus fréquents lors de la période post-commercialisation.

Sur les 8 cas de SSJ, 1 cas a été résolu, 2 cas ont entraîné le décès du patient et le statut n'était pas disponible pour les autres cas.

Sur les 5 cas de NET, 1 cas a été résolu, 2 cas ont entraîné le décès du patient et le statut n'était pas disponible pour les autres cas

Au total, 11 cas de neutropénie ont été rapportés au cours de la période de commercialisation jusqu'au 17 mars 2020. Le lien de causalité avec le traitement par enfortumab vedotin n'a pu être établi en raison de preuves insuffisantes.

A noter que le PAER ne précise pas les données d'exposition patient pendant la période d'analyse post-commercialisation.

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

Dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers, des nouveaux cas de pharmacovigilance ont été notifiés depuis la date de l'autorisation d'accès précoce post-AMM, le 16/06/2022.

Selon le laboratoire, 14 nouveaux cas ont été transmis sur la période entre le 1<sup>er</sup> juin 2022 et le 31 août 2022 **dont 5 cas après la date d'octroi de l'accès précoce post-AMM.**

- Deux cas qualifiés de grave avec la survenue d'hypercalcémie chez des patients de 47 et 59 ans traités par EV pour un carcinome de la vessie métastatique. Selon le CRPV de Poitiers, l'effet était inattendu, les localisations des métastases ne sont pas précisées et une étiologie non médicamenteuse n'est pas exclue.
- Un cas qualifié de grave rapportant la survenue d'une hypokaliémie chez un patient traité également par pembrolizumab. Selon le CRPV, l'effet était inattendu et les hypokaliémies sont des effets rapportés avec le pembrolizumab.
- Un cas qualifié de non grave rapportant un zona.
- **Un cas d'atteinte cutanée qualifié de grave par le laboratoire et non grave par le notificateur**, à type d'éruption maculopapuleuse grade 2/3 survenue chez une femme de 77 ans à J+7 d'un C1J8 d'EV. Evolution non connue à ce jour et le traitement par EV a été arrêté.

Les 9 autres cas reçus concernent des effets survenus antérieurement au 16/06/2022 et décrivent des cas de progression de la pathologie cancéreuse (n=4), des cas de neuropathies périphériques (n=4, effet attendu), un cas de neutropénie (effet attendu).

**Selon une requête qui a été effectuée dans l'application nationale de pharmacovigilance (ANPV) transmise par l'ANSM, 3 cas nouveaux avec des dates de survenue d'effets à partir du 16/06/2022.**

- Deux cas qualifiés de grave avec la survenue d'hypercalcémie chez des patients de 47 et 59 ans traités par EV pour un carcinome de la vessie métastatique. Il s'agissait des mêmes cas

transmis par le laboratoire, cités ci-dessus. Ces cas sont en cours de documentation par le CRPV.

**Un cas d'atteinte cutanée bulleuse associée à une défaillance multiviscérale.** Il s'agit d'un patient de 62 ans traité en 4ème ligne par EV pour un carcinome urothélial métastatique (ganglions, poumons, os). Le soir du C1J15, apparition de bulles sans signe de gravité motivant un traitement local. Le patient est décédé en raison d'une aggravation de la fonction rénale. Selon le CRPV, le cas décrit une atteinte cutanée bulleuse associée à une défaillance multiviscérale chez un patient polymorbide (hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique). **La chronologie d'apparition ne permet pas d'écarter le rôle de l'EV dans la survenue du décès.** Les cas d'atteintes cutanées sévères décrits dans la littérature rapportent également des défaillances multiviscérales associées à des atteintes cutanées parfois mineures<sup>15</sup>. Toutefois, l'IRA peut aussi être attribuée à l'évolution du cancer.

**Au total, sur les 194 patients ayant été traités par PADCEV dans le cadre de l'accès précoce post-AMM, deux cas graves d'atteinte cutanée ont été rapportés. Parmi ces deux cas, un patient est décédé en raison d'une aggravation de la fonction rénale. Il n'a pas été rapporté d'issue fatale pour ces toxicités cutanées mais un des cas est en cours de réévaluation par le CRPV dans l'attente d'une requalification de la gravité.**

L'obtention de l'AMM a permis l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance, motivée par les cas sévères d'atteintes cutanées observés au cours de l'accès compassionnel, pour surveiller l'ensemble du profil de risque d'enfortumab vedotin. **Un premier rapport analysant les données de pharmacovigilance jusqu'au 31/12/2022 est attendu pour fin avril 2023.**

Par ailleurs, un signal européen concernant la survenue de pneumopathie interstitielle est actuellement en cours d'investigation. Il a été demandé au laboratoire de soumettre une revue cumulative des cas de pneumopathie interstitielle rapportés avec EV dans le prochain PSUR.

### 7.2.5 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PADCEV (enfortumab vedotin), version 1 datant de mars 2022, est présenté ci-dessous.

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Réactions cutanées</li><li>- Hyperglycémie</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aucun</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tolérance à long terme</li></ul>

#### → Mesures additionnelles de réduction des risques

Dans le cadre de l'AMM de PADCEV (enfortumab vedotin), le laboratoire met à disposition de tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire PADCEV (enfortumab vedotin) les documents suivants :

Kit d'information patient :

- Notice

<sup>15</sup> Viscuse PV et al. Case Report: Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Case Series on the Clinical and Histopathologic Spectrum of Adverse Cutaneous Reactions From Fatal Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis to Dermal Hypersensitivity Reaction. *Front Oncol.* 2021 Mar 4;11:621591. doi: 10.3389/fonc.2021.621591. PMID: 33747934; PMCID: PMC7970171.

- Carte patient :
  - Informations destinées aux patients expliquant que le traitement par Padcev peut causer des réactions cutanées qui peuvent être sévères, telles qu'un SSJ, une NET ou d'autres éruptions cutanées sévères.
  - Description des symptômes de réactions cutanées et nécessité de consulter immédiatement un médecin dans la mesure où ils peuvent être le signe d'une réaction cutanée sévère.
  - Message d'avertissement indiquant que le patient utilise Padcev, destiné aux professionnels de santé impliqués à tout moment dans le traitement du patient (y compris en cas d'urgence).
  - Coordonnées du médecin prescripteur du traitement par Padcev.
  - Doit être portée en permanence par le patient et présentée à tous ses professionnels de santé.

ASTELLAS doit également fournir une carte patient dans chaque boîte de PADCEV (enfortumab vedotin).

### 7.2.6 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé deux résumés du periodic safety update reports (PSUR) la période entre le 18 décembre 2019 et le 17 décembre 2020 et la période décembre 2021 à juin 2022.

#### Période de décembre 2019 à décembre 2020 :

L'exposition cumulée de l'enfortumab vedotin a été de 1405 patients dont 862 ayant reçu l'enfortumab vedotin en monothérapie et 171 ayant reçu l'enfortumab vedotin en association avec d'autres agents anticancéreux.

L'exposition cumulée post-commercialisation (aux USA) a été estimée à 3 135 patients.

Au cours de la période d'étude, les promoteurs ont évalué les réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) comme étant un facteur important et identifié avec l'enfortumab vedotin et ont proposé de mettre à jour les United States Prescribing Information (USPI). L'hyperglycémie, précédemment classée comme un risque potentiel, est maintenant classée comme un risque important identifié.

#### Période de décembre 2021 à juin 2022 :

Au total, jusqu'au 17 juin 2022, 2 429 patients ont été recrutés dans le cadre de l'essai clinique de l'enfortumab vedotin, dont 1 205 ont reçu de l'enfortumab vedotin en monothérapie et 523 sujets ont reçu l'enfortumab vedotin en association avec un autre traitement anticancéreux.

L'exposition mondiale au cours de la période couverte par ce rapport, soit du 18 décembre 2021 au 17 juin 2022, est estimée à 5 017 patients. L'exposition cumulée résultant de l'expérience de commercialisation depuis le lancement du produit jusqu'au 17 juin 2022 est estimée à 14 380 patients.

En décembre 2021, l'ANSM a suspendu tout nouveau recrutement dans le programme d'accès compassionnel (EAP) EV-902 en raison d'événements d'évolution fatale associés à des effets indésirables cutanés sévères (SCAR). Par la suite, les autorités sanitaires de plusieurs pays ont suspendu les nouveaux recrutements dans les études en cours sur l'enfortumab vedotin (études de monothérapie et de thérapie combinée) sur la base des mesures prises par l'ANSM. De plus, la Commission européenne a suspendu le processus de décision pour l'enfortumab vedotin jusqu'à ce que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) évalue les résultats de sécurité qui ont conduit à l'arrêt temporaire de l'EAP en France. Le CHMP a réaffirmé un avis positif le 24 février 2022 et la Commission européenne a émis une décision d'autorisation de mise sur le marché le 13 avril 2022. La suspension de nouveaux recrutements a été levée pour la majorité des études.

En conclusion, le profil bénéfice-risque de l'enfortumab vedotin reste favorable.

## 7.2.7 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP (rubrique 4.8) :

### « Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'enfortumab vedotin ont été les suivants : alopecie (48,8 %), fatigue (46,8 %), diminution de l'appétit (44,9 %), neuropathie périphérique sensitive (38,7 %), diarrhée (37,6 %), nausée (36 %), prurit (33,4 %), dysgueusie (29,9 %), anémie (26,5 %), perte de poids (23,4 %), éruption maculo-papuleuse (22,9 %), sécheresse cutanée (21,6 %), vomissement (18,4 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (15,3 %), hyperglycémie (13,1 %), sécheresse oculaire (12,8 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (12,1 %) et éruption cutanée (10,4 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été la diarrhée (2 %) et l'hyperglycémie (2 %). Neuf pour cent des patients ont arrêté définitivement l'enfortumab vedotin en raison d'effets indésirables ; l'effet indésirable le plus fréquent ( $\geq 2$  %) entraînant une interruption du traitement était la neuropathie périphérique sensitive (4 %). Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement sont survenus chez 44 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 2$  %) entraînant une interruption du traitement étaient la neuropathie périphérique sensitive (15 %), la fatigue (7 %), l'éruption maculo-papuleuse (4 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (4 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (4 %), l'anémie (3 %), la diarrhée (3 %) et l'hyperglycémie (3 %). Trente pour cent des patients ont présenté un effet indésirable nécessitant une réduction de la dose ; les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 2$  %) entraînant une réduction de la dose étaient la neuropathie périphérique sensitive (10 %), la fatigue (5 %), l'éruption maculo-papuleuse (4 %) et la diminution de l'appétit (2 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de l'enfortumab vedotin en monothérapie a été évaluée chez 680 patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique recevant 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours dans des études cliniques (voir Tableau 3). Les patients étaient exposés à l'enfortumab vedotin pour une durée médiane de 4,7 mois (intervalle de 0,3 à 34,8 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont répertoriés dans cette rubrique par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquence indéterminée <sup>1</sup>	Neutropénie, neutropénie fébrile, diminution du nombre de neutrophiles
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, dysgueusie

Fréquent	Neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivo-motrice, paresthésie, hypoesthésie, troubles de la démarche, faiblesse musculaire
Peu fréquent	Polyneuropathie démyélinisante, polyneuropathie, neurotoxicité, dysfonction motrice, dysesthésie, atrophie musculaire, névralgie, paralysie du nerf sciatique poplitée externe, déficit sensoriel, sensation de brûlure de la peau, sensation de brûlure
Affections oculaires	
Très fréquent	Sécheresse oculaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissement, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, prurit, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, sécheresse cutanée
Fréquent	Éruption d'origine médicamenteuse, exfoliation cutanée, conjonctivite, dermatite bulleuse, cloque, stomatite, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, eczéma, érythème, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse
Peu fréquent	Dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, éruption avec exfoliation, pemphigoïde, éruption maculo-vésiculeuse, dermatite, dermatite allergique, dermatite de contact, intertrigo, irritation cutanée, dermatite de stase, bulle hémorragique
Fréquence indéterminée <sup>1</sup>	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Extravasation au site de perfusion
Investigations	
Très fréquent	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, perte de poids

<sup>1</sup>Issus de l'expérience post-commercialisation mondiale.

## **Description de certains effets indésirables**

### ***Immunogénicité***

Un total de 590 patients a fait l'objet de test d'immunogénicité à l'enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ; 15 patients ont été confirmés positifs à l'inclusion aux anticorps anti-médicaments (AMA), et chez les patients qui étaient négatifs à l'inclusion (n = 575), 16 patients (2,8 %) étaient positifs après l'inclusion (13 de manière temporaire et 3 de manière définitive). En raison du nombre limité de patients présentant des anticorps dirigés contre Padcev, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité, la sécurité ou la pharmacocinétique.

### ***Réactions cutanées***

Dans les études cliniques, des réactions cutanées sont survenues chez 55 % (375) des 680 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Des réactions cutanées sévères (grade 3 ou 4) sont survenues chez 13 % (85) des patients, et, dans la majorité des cas, il s'agissait d'éruption maculo-papuleuse, d'éruption érythémateuse, d'éruption d'origine médicamenteuse. Le délai médian d'apparition des réactions cutanées sévères était de 0,62 mois (intervalle : 0,1 à 6,4 mois). Des réactions cutanées graves sont survenues chez 3,8 % (26) des patients.

Dans l'étude clinique EV 201 (n = 214), parmi les patients qui ont eu des réactions cutanées, la résolution de l'évènement a été rapportée chez 75 % des patients et une amélioration partielle a été rapportée chez 14 % des patients (voir rubrique 4.4).

### ***Hyperglycémie***

Dans les études cliniques, une hyperglycémie (glycémie > 13,9 mmol/L) est survenue chez 14 % (98) des 680 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Des événements graves d'hyperglycémie sont survenus chez 2,2 % des patients, 7 % des patients ont développé une hyperglycémie sévère (grade 3 4) et 0,3% des patients ont présenté des évènements d'issue fatale, parmi lesquels un cas d'hyperglycémie et un cas d'acidocétose diabétique. L'incidence de l'hyperglycémie de grade 3 4 a augmenté de manière constante chez les patients avec un indice de masse corporelle plus élevé ainsi que chez les patients présentant une hémoglobine A1c plus élevée à l'inclusion (HbA1c). Le délai médian de survenue de l'hyperglycémie était de 0,6 mois (intervalle : 0,1 à 20,3).

Dans l'étude clinique EV 201 (n = 214), lors de la dernière évaluation, la résolution de l'hyperglycémie a été rapportée chez 61 % des patients et une amélioration partielle a été rapportée chez 19 % des patients (voir rubrique 4.4).

### ***Neuropathie périphérique***

Dans les études cliniques, une neuropathie périphérique est survenue chez 52 % (352) des 680 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Quatre pour cent des patients ont présenté une neuropathie périphérique sévère (grade 3 4), incluant des manifestations sensitives et motrices. Le délai médian de survenue d'une neuropathie périphérique de grade  $\geq 2$  était de 4,6 mois (intervalle : 0,1 à 15,8).

Dans l'étude clinique EV 201 (n = 214), lors de la dernière évaluation, la résolution de la neuropathie périphérique a été rapportée chez 19 % des patients et une amélioration partielle a été rapportée chez 39 % des patients (voir rubrique 4.4).

### ***Affections oculaires***

Dans les études cliniques, 30 % des patients ont présenté une sécheresse oculaire pendant le traitement par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Le traitement a été interrompu chez 1,3 % des patients et 0,1 % des patients ont définitivement arrêté le traitement en raison d'une sécheresse oculaire. Une sécheresse oculaire sévère (grade 3) est survenue uniquement chez 3 patients (0,4 %). Le délai

médian de survenue de la sécheresse oculaire était de 1,7 mois (intervalle : 0 à 19,1 mois) (voir rubrique 4.4). »

### 7.3 Données d'utilisation

**Une autorisation d'accès compassionnel** a été octroyée par l'ANSM dans l'indication de l'AMM : « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1 et une chimiothérapie à base de sels de platine au stade néoadjuvant/adjuvant, localement avancé ou métastatique ». La première autorisation a été octroyée le 7 mai 2021.

Du 7 mai 2021 au 10 Novembre 2021, ASTELLAS a réalisé une analyse interne des données issues de cet accès compassionnel.

Durant cette période, il y a eu 176 demandes d'accès compassionnel. Les caractéristiques de ces patients étaient les suivantes :

- 75,6% d'hommes contre 24,4% de femmes,
- âge médian de 70 ans (min-max : 35-90 ans),
- poids médian de 75,5 kg (min-max : 40-130 kg),
- score ECOG 0 (22,7%), 1 (75,6%) ou 2 (1,7%).

Aucune donnée d'efficacité n'a été collectée.

A la date du 24 décembre 2021, 231 patients ont été traités par PADCEV (enfortumab vedotin).

**Une autorisation d'accès précoce post-AMM** a été octroyée le 16 juin 2022 par la HAS dans l'indication de l'AMM.

Du 8 juillet 2022 au 7 septembre 2022, ASTELLAS a réalisé une analyse des données issues du PUT-RD.

Durant cette période, il y a eu 194 demandes d'accès précoce approuvées de PADCEV (enfortumab vedotin). Les caractéristiques de ces patients étaient les suivantes :

- 76,8% d'hommes contre 23,2% de femmes,
- âge médian de 70 ans (min-max : 35-88 ans),
- poids médian de 70 kg (min-max : 38-118 kg),
- score ECOG 0 (17,5%), 1 (65,5%), ou 2 (16,5%) ou 3 (0,5%).

Aucune donnée d'efficacité n'a été collectée.

Les cas de pharmacovigilance survenus au cours de cette période d'accès précoce post-AMM sont détaillées dans la partie 7.2.4 de cet avis.

### 7.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités PADCEV (enfortumab vedotin) 20 mg et 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics 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 ».

Cette demande repose principalement sur l'étude EV-301 de phase III, randomisée, en ouvert, comparative réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine et ayant connu une progression de la maladie ou une rechute pendant ou après un traitement par des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie globale (SG) des patients traités par enfortumab vedotin à celle des patients traités par chimiothérapie (docétaxel, paclitaxel ou vinflunine, selon le choix de l'investigateur).

A noter que le collège de la HAS a émis le 16 juin 2022 un avis favorable à l'accès précoce post-AMM pour PADCEV (enfortumab vedotin) dans l'indication à évaluer. La durée d'autorisation de l'accès précoce a été fixée à 6 mois.

### → Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 608 patients ont été randomisés (1 : 1) : 587 patients (296 patients dans le groupe EV et 291 patients dans le groupe chimiothérapie) ont reçu un traitement. A la date de l'analyse principale (après un suivi médian de 11 mois), 56 patients (18,6 %) dans le groupe EV et 22 patients (7,2 %) dans le groupe chimiothérapie étaient toujours traités.

L'âge médian des patients était de 68 ans (min-max : 30-88 ans) et 77,3 % des patients étaient des hommes. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (59,9 %) et la grande majorité (95,2%) avait un cancer urothélial au stade métastatique. Près de 17% des patients avaient une fonction rénale normale, 36% une légère altération de la fonction rénale et 45% une altération modérée de la fonction rénale. Des métastases hépatiques étaient présentes chez 31% des patients et des métastases viscérales étaient présentes chez 80% des patients.

Après un suivi médian de 11,1 mois [IC95% : 10,55 - 11,60 mois], **la survie globale (critère de jugement principal)** était significativement plus longue dans le groupe EV que dans le groupe chimiothérapie. La médiane de la survie globale a été de 12,88 mois [IC95% : 10,58 - 15,21 mois] pour le groupe EV versus 8,97 mois [IC95% : 8,05 - 10,74 mois] pour le groupe chimiothérapie (HR = 0,702 [IC95% : 0,556 - 0,886] (p= 0,00142)), **soit un gain absolu de 3,91 mois en faveur du groupe enfortumab vedotin**. Les résultats de survie après 24 mois de suivi (analyse exploratoire) ont suggéré un maintien de l'efficacité.

Concernant les autres critères de jugement :

- La survie sans progression SSP médiane (1er critère secondaire hiérarchisé) a été de 5,55 mois [IC95% : 5,32 - 5,82] dans le groupe EV versus 3,71 mois [IC95% : 3,52 - 3,94] dans le groupe chimiothérapie, **soit un gain absolu de 1,84 mois en faveur du groupe EV**.
- Le taux de réponse objective (2<sup>ème</sup> critère secondaire hiérarchisé) a été de 40,6 % (117/288) ; [IC95% : 34,90 - 46,54] avec l'enfortumab vedotin versus 17,9 % (53/296) ; [IC95% : 13,71 - 22,76] avec la chimiothérapie (p unilatéral < 0,001).
- Le taux de contrôle de la maladie (3<sup>ème</sup> critère secondaire hiérarchisé) a été de 71,9 % (207/288) ; [IC95% : 66,30 - 76,99] sous enfortumab vedotin versus 53,4 % (158/296) ; [IC95% : 47,52 - 59,17] sous chimiothérapie (p unilatéral < 0,001).
- La durée de réponse médiane a été de 7,39 mois [IC<sub>95%</sub> : 5,59 - 9,46] dans le groupe EV et 8,11 mois [IC<sub>95%</sub> : 5,65 - 9,56] dans le groupe chimiothérapie.
- La qualité de vie a été évaluée au travers du questionnaire EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. En raison des limites méthodologiques identifiées (résultats issus de critères de jugement exploratoires et absence de gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ ), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère. Les résultats ne seront par conséquent pas présentés.

## → Tolérance

### Etude EV-301 – Analyse exploratoire à 24 mois :

À la date du 30 juillet 2021, la durée médiane (min-max) du traitement était de 4,99 mois (0,5 – 29,9 mois) pour le groupe EV et 3,45 mois (0,2 -26,4 mois) pour le groupe chimiothérapie. Un arrêt définitif de traitement suite à la survenue d'un EI a été rapporté chez 56 patients (18,9%) dans le groupe EV et 54 patients (18,6%) dans le groupe chimiothérapie. La principale cause d'arrêt de traitement était la neuropathie périphérique sensorielle (3,7 % dans le groupe EV versus 2,4% dans le groupe chimiothérapie).

Au total, 72,6% (215/296) ont rapporté au moins un EI de grades  $\geq 3$  dans le groupe EV versus 67,4% (196/291) dans le groupe chimiothérapie. Dans le groupe EV, les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 5\%$  dans l'un des bras) ont été **les éruptions maculopapuleuses (7,4% vs. 0% dans le groupe chimiothérapie)**, la fatigue (7,1% vs. 4,8%), **l'hyperglycémie (7,1% vs. 1,0%)**, la diminution du nombre de neutrophiles (7,1% vs. 15,5%), l'anémie (6,4% vs. 12%), la perte d'appétit (5,4% vs. 2,4%) et **la neuropathie périphérique sensorielle (5,1% vs. 2,1%)**.

Concernant les décès, 203 patients (68,6%) du groupe EV et 229 patients (78,7%) du groupe chimiothérapie étaient décédés. La principale cause rapportée du décès a été la progression de la maladie dans les deux groupes. Parmi ces patients, dans le groupe EV, 21 patients (7,1%) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 7 (2,4%) considérés liés au traitement selon l'investigateur. Dans le groupe chimiothérapie, 16 patients (5,5%) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 3 (1,0%) considérés liés au traitement selon l'investigateur.

### Etude EV-902 (programme d'accès compassionnel) :

Au total, 10 cas d'éruptions cutanées sévères d'origine médicamenteuse (incluant 13 événements) ont été rapportés parmi les 231 patients inclus dans le programme d'accès compassionnel (étude EV-902). La dernière mise à jour comptabilise 163 patients français (163/262 patients) soit un peu plus de 60% des patients de l'accès compassionnel. Les événements les plus fréquents ont été : la dermatite bulleuse (4 événements), le syndrome de Stevens-Johnson (3 événements), la nécrolyse épidermique toxique (2 événements), le SDRIFE (Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema ; 1 événement) et l'éruption médicamenteuse (1 événement).

Parmi les 10 cas d'éruptions cutanées sévères d'origine médicamenteuse, 5 cas ont conduit au décès du patient (dont 4 cas rapportés en France).

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

Dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance du CRPV de Poitiers, des nouveaux cas de pharmacovigilance ont été notifiés depuis la date de l'autorisation d'accès précoce post-AMM, le 16/06/2022.

Au total, sur les 194 patients ayant été traités par PADCEV (enfortumab vedotin) dans le cadre de l'accès précoce post-AMM, deux cas graves d'atteinte cutanée ont été rapportés. Parmi ces deux cas, un patient est décédé en raison d'une aggravation de la fonction rénale.

## → Discussion

L'étude EV 301 soutenant cette indication a démontré **une amélioration en termes de survie globale chez les patients traités par l'enfortumab vedotin par rapport à la chimiothérapie** dans le cadre d'un traitement post-immunothérapie et aux médicaments à base de sels de platine dans le cancer urothélial localement avancé ou métastatique. La supériorité a également été démontrée sur d'autres critères d'efficacité dont la survie sans progression et le taux de réponse objective. A noter qu'il

s'agissait d'une étude en ouvert et que ces critères d'efficacité n'étaient pas évalués par un Comité d'évaluation indépendant.

Cependant, la transposabilité des résultats est incertaine. En effet, seuls les patients avec un score de performance ECOG 0 ou 1 ont été inclus.

Compte tenu de schéma de l'étude en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de qualité de vie.

Plusieurs effets indésirables spécifiquement liés à l'enfortumab vedotin ont été identifiés. Les événements les plus préoccupants sont les réactions **cutanées graves, y compris des cas mortels, l'hyperglycémie et la polyneuropathie**. L'hyperglycémie et la toxicité cutanée sont les deux risques importants identifiés par le PGR. A ce titre, elles font l'objet de mesures spécifiques de communication et de minimisation des risques au travers du RCP :

- Conformément au RCP, « des cas d'hyperglycémie et d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des événements d'issue fatale, sont survenus chez des patients traités par enfortumab vedotin, avec ou sans diabète préexistant (voir rubrique 4.8 du RCP). [...] La glycémie doit être surveillée avant l'administration du traitement et régulièrement jusqu'à la fin du traitement, comme indiqué cliniquement chez les patients atteints ou à risque de diabète ou d'hyperglycémie. Si la glycémie est  $> 13,9$  mmol/L ( $> 250$  mg/dL), Padcev doit être suspendu jusqu'à ce que la glycémie soit  $\leq 13,9$  mmol/L ( $\leq 250$  mg/dL) et l'hyperglycémie traitée de manière appropriée (voir rubrique 4.2 du RCP). »
- La Commission reste à ce jour préoccupée par des cas de réactions cutanées d'évolution fatale survenus pendant la période d'accès compassionnel de ce produit. La Commission rappelle l'importance de la mise à disposition du kit d'information patient (notice et carte patient relative aux risques cutanés) et des modalités de prise en charge des toxicités cutanées (rubriques 4.2 et 4.4 du RCP). Par ailleurs, la Commission attire l'attention sur le caractère rapide d'évolution vers le décès dans quelques cas rares, observés dans les premiers cycles, après l'apparition des premiers symptômes cutanés associés à une défaillance multiviscérale. Ainsi, la Commission souligne la nécessité d'un avis spécialisé dermatologique dès l'apparition des premiers signes cutanés et d'une prise en charge en soins intensifs au moindre doute. La Commission rappelle qu'à ce jour aucun facteur prédictif ne permet d'identifier les patients présentant un surrisque de survenue de ces cas de toxicité cutanée.

Par ailleurs, le mécanisme PADCEV (Enfortumab vedotin) est un conjugué anticorps-médicament ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Ce médicament déstabilise le réseau de microtubules au sein de la cellule engendrant ainsi la mort cellulaire par apoptose. Toutefois, la nectine-4 n'est pas exprimée spécifiquement au niveau des cellules urothéliales cancéreuses mais se retrouvent au niveau de l'épiderme et l'épithélium des glandes sudoripares et des follicules pileux. Compte tenu de la nature de ce nouveau mécanisme d'action ciblant une protéine non spécifique des cellules cancéreuses et de la survenue de cas de pharmacovigilance en vie réelle, des données de tolérance au plus long court sont nécessaires.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. Toutefois, des préoccupations subsistent principalement sur les toxicités cutanées avec une issue fatale notée dans certains cas. Faute de données robustes, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

**En conséquence, PADCEV (enfortumab vedotin) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.**

## 7.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### → Étude clinique non-interventionnelle dans le cadre du PGR

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Cancer urothélial</b>		
Etude étude de tolérance post-autorisation (PASS)	A non-interventional post authorization safety study (NI-PASS) to evaluate effectiveness of the patient card	9 mois après l'AMM (soumission du protocole)

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Cancer urothélial</b>		
EV 103	A randomized, multi-cohort, open-label, multicenter study, global, phase 1 of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) as Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Urothelial Cancer	31 juillet 2023
<b>Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique</b>		
EV 302	An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer	30 novembre 2023
<b>Cancer de la vessie infiltrant le muscle</b>		
EV 303/KEYNOTE 905	A Randomized, open-label Phase 3 Study Evaluating Cystectomy With Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy With Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-Ineligible Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer	15 décembre 2027
EV 304/KEYNOTE B15	A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer	23 juin 2026
<b>Tumeur solide localement avancé ou métastatique</b>		
EV-202	An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors	30 avril 2024

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations nationales<sup>16</sup>, européennes<sup>17</sup> et américaines<sup>18</sup> concernant la prise en charge des tumeurs de la vessie localement avancées ou métastatiques sont relativement proches.

En première ligne, le traitement est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients éligibles au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1), les protocoles GC

16 Rouprêt M et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2020

17 T. Powles. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 2021 (disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer> )

18 NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer. 2021

(gemcitabine, cisplatine), MVAC-HD (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine), MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) peuvent être utilisés.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment carboplatine + gemcitabine). Pour les patients inéligibles au cisplatine et dont la tumeur exprime le marqueur PD-L1 +, l'atezolizumab (anti PD-L1) et le pembrolizumab (anti PD1) disposent d'une AMM, mais ne sont pas pris en charge dans cette indication en France<sup>19,20</sup>

A noter que pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, l'utilisation de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est envisageable comme traitement d'entretien<sup>21</sup>. Concernant les patients qui progressent après une chimiothérapie à base de sels de platine, les traitements d'immunothérapie (pembrolizumab, atezolizumab et nivolumab) disposent d'une AMM en Europe. Les recommandations françaises du CCAFU 2020-2022 préconisent d'utiliser le pembrolizumab (KEYTRUDA)<sup>22</sup>, seul traitement d'immunothérapie prise en charge en France.

Selon l'ESMO, après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1), les alternatives disponibles sont l'enfortumab vedotin, les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel), la vinflunine<sup>17,23</sup>.

### **Place de PADCEV (enfortumab vedotin) dans la stratégie thérapeutique :**

PADCEV (enfortumab vedotin), en monothérapie est un traitement de troisième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et anti PD-1 ou un anti PD-L1 chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

PADCEV (enfortumab vedotin), en monothérapie est un traitement de deuxième ligne après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab).

La Commission rappelle que conformément au RCP, «les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. Les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. En cas de réactions cutanées légères à modérées, un traitement approprié, tels que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques peut être envisagé. En cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si des lésions bulleuses apparaissent, le traitement doit être immédiatement suspendu et le patient doit être orienté vers un spécialiste ; la confirmation histologique, pouvant nécessiter la réalisation de plusieurs biopsies, est essentielle pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, qui peuvent améliorer le pronostic. En cas de SSJ ou de NET confirmé, de réaction cutanée de grade 4 ou de réaction cutanée sévère récurrente, le traitement par PADCEV doit être définitivement arrêté. En cas de réactions cutanées de grade 2 s'aggravant, de grade 2 avec fièvre ou de grade 3, le traitement doit être suspendu jusqu'à régression de la réaction à un grades ≤ 1 et la consultation d'un spécialiste doit être envisagée. Le traitement peut être repris à la même dose ou à dose réduite (réduction d'un palier de dose) (voir rubrique 4.2 du RCP). »

19 TECENTRIQ – Avis de la Commission de la Transparence du 20/03/2020. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206\\_TECENTRIQ\\_840\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18206&18149.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_AvisDef_CT18206&18149.pdf)

20 KEYTRUDA – Avis de la Commission de la Transparence du 10/01/2018. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16641\\_KEYTRUDA\\_PIS\\_EI\\_NON\\_DEMANDEE\\_Avis2\\_CT16641.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16641_KEYTRUDA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16641.pdf)

21 BAVENCIO – Avis de la Commission de la Transparence du 3 mars 2021 ; disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984\\_BAVENCIO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf)

22 KEYTRUDA – Avis de la Commission de la Transparence du 21 février 2018 ; disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16530\\_KEYTRUDA\\_carcinome\\_urothelial\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT16530.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16530_KEYTRUDA_carcinome_urothelial_PIC_EI_Avis3_CT16530.pdf)

23 JAVLOR – Avis de la Commission de la Transparence du 7 janvier 2015. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13644\\_JAVLOR\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT13644.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13644_JAVLOR_PIC_REEV_Avis3_CT13644.pdf)

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

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- Le carcinome urothélial est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité PADCEV (enfortumab vedotin) est un médicament à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important, compte-tenu :
  - d'une démonstration d'une supériorité versus la chimiothérapie notamment en survie globale avec cependant,
  - un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  chez 72,6 % versus 67,4% dans le groupe chimiothérapies, notamment de la survenue de toxicités cutanées, d'hyperglycémies et de neuropathies périphériques sensorielles et
  - des cas rapportés de toxicité cutanée grave, parfois d'issue fatale, observés lors de l'usage compassionnel.
- Il existe des alternatives médicamenteuses chez les patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1 ou un anti PD-L1.
- Il s'agit d'un traitement de troisième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1 ou un anti PD-L1 chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. PADCEV (enfortumab vedotin) est un traitement de deuxième ligne après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence du carcinome urothélial,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié et notamment de l'impact supplémentaire démontré sur la mortalité dans l'étude pivot. Toutefois, des préoccupations subsistent principalement sur les toxicités cutanées avec une issue fatale notée dans certains cas lors de l'utilisation en compassionnel,
- de l'absence de démonstration d'impact supplémentaire sur la qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins mais prenant en compte la posologie nécessitant une perfusion intraveineuse d'enfortumab vedotin aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours,

PADCEV (enfortumab vedotin) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PADCEV (enfortumab vedotin) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.**

## 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de PADCEV (enfortumab vedotin) par rapport à la chimiothérapie (taxanes ou vinflunine), dans une étude de phase III randomisée en ouvert, en termes de survie globale, avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,91 mois, (HR = 0,702 [IC95% : 0,556 - 0,886], et en survie sans progression (différence modeste de +1,84 mois),
- du besoin médical actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles

et malgré :

- un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  chez 72,6 % des patients versus 67,4% dans le groupe chimiothérapies, notamment de la survenue de toxicités cutanées, d'hyperglycémies et de neuropathies périphériques sensorielles plus fréquentes que le groupe chimiothérapie,
- des cas rapportés de toxicité cutanée grave, parfois d'issue fatale, observés lors de l'usage compassionnel,
- une absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,

la Commission de la transparence considère que PADCEV (enfortumab vedotin) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et anti PD-1 ou anti PD-L1.

## 9.3 Population cible

La population cible de PADCEV (enfortumab vedotin) correspond aux patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1 ou un anti PD-L1. Elle correspond aux patients en échec au pembrolizumab ou à l'avelumab dans l'indication du carcinome urothélial au stade avancé.

L'estimation de cette population cible a été faite sur une population incidente à partir des données suivantes :

Le nombre de patients relevant d'un traitement par avelumab a été estimé à 4 450 cas par an<sup>24</sup>.

Près de deux tiers des patients (62%) progressent lors de la première année sous avélumab selon les résultats de l'étude pivot (JAVELIN BLADDER 100) [0,62 X 4450] soit 2 759 patients éligibles à un traitement ultérieur.

Le nombre de patients relevant d'un traitement par pembrolizumab a été estimé à 2 300 patients par an au maximum<sup>25</sup>.

Environ un quart des patients progressent lors de la première année sous pembrolizumab dans l'étude (KEYNOTE 045) [2300 x 0,25] soit 575 patients éligibles à un traitement ultérieur.

24 HAS. Avis de la Commission de la transparence de BAVENCIO du 3 mars 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984\\_BAVENCIO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf)

25 HAS. Avis de la Commission de la transparence de KEYTRUDA du 10 janvier 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16641\\_KEYTRUDA\\_PIS\\_EI\\_NON\\_DEMANDEE\\_Avis2\\_CT16641.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16641_KEYTRUDA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16641.pdf)

Au total, la population cible de PADCEV (enfortumab vedotin) est estimée à environ 3 334 patients par an.

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Demande de réévaluation

Compte tenu de l'incertitude sur la tolérance PADCEV (enfortumab vedotin), la Commission procédera à une réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de deux ans à partir de la date de cet avis. La Commission demande à être destinataire des rapports analysant les données de pharmacovigilance de cette spécialité.

Document confidentiel - Ne pas diffuser

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 29 avril 2022. Date d'examen : 5 octobre 2022. Date d'adoption : 19 octobre 2022. Date de l'audition du laboratoire : 7 décembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<b>PADCEV 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 550 867 2 7) <b>PADCEV 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 550 867 3 4)
<b>Demandeur</b>	ASTELLAS PHARMA
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 13 avril 2022 Engagements dans le cadre de l'AMM : Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) afin d'évaluer, chez les patients, leur compréhension et leur connaissance du contenu de la carte patient en lien avec les risques de réactions cutanées ainsi que pour évaluer leur comportement pour diminuer les risques. PGR européen
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
<b>Code ATC</b>	L01FX13

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire