

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

erdafitinib

BALVERSA 3 mg, 4 mg et
5 mg,

comprimés pelliculés

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025

- Carcinome urothélial
- Adulte
- Secteur : Ville et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	BALVERSA (erdafitinib), 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 ; – Ou deuxième ligne après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab), Chez les patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique. On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place de l'erdafitinib par rapport à l'enfortumab vedotin au même stade de la prise en charge. La Commission considère que BALVERSA (erdafitinib) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données cliniques disponibles.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un

	inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique » – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport aux chimiothérapies. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de BALVERSA (erdafitinib) par rapport à la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine), dans une étude de phase III randomisée en ouvert, en termes de survie globale, avec un HR = 0,64 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,88]) et en survie sans progression (HR = 0,58 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,78]) ; – du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ; et malgré : – un profil de toxicité marqué par la survenue de rétinopathie séreuse centrale, des réactions dermatologiques et des muqueuses (syndrome main-pieds, stomatite et onycholyse), hyponatrémies et hyperphosphatémies graves ; – une absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie ; – l'absence de données comparatives robustes versus l'enfortumab vedotin, traitement déjà disponible dans le 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. L'absence de comparaison directe est néanmoins justifiée à la date de la présente évaluation du fait de leurs développements concomitants ; la Commission considère que BALVERSA 3 mg, 4 mg, 5 mg (erdafitinib), comprimés pelliculés, apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux chimiothérapies dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique. Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
Population cible	La population cible est estimée à 667 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats de la phase d'extension de l'étude THOR dès sa disponibilité. Sur la base de ces résultats attendus, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.
Recommandations particulières	La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement. La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour BALVERSA (erdafitinib) dans cette indication.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude THOR (BLC3001)	9
3.2.2 Données de comparaison indirecte	14
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues du PBRER	14
3.3.2 Etude THOR – analyse intermédiaire (cut-off du 15/01/2023)	14
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	16
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BALVERSA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résecable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et qui ont précédemment reçu au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résecable ou métastatique »
DCI (code ATC) Présentations concernées	erdafitinib (L01EN01) BALVERSA 3 mg, comprimés pelliculés – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 303 009 5 4) – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 84 comprimé(s) (CIP : 34009 303 009 6 1) BALVERSA 4 mg, comprimés pelliculés – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 303 010 0 5) – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 303 010 1 2) BALVERSA 5 mg, comprimés pelliculés – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 303 010 4 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2024 Date des rectificatifs et teneur : non applicable. Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers • Accès compassionnel : BALVERSA (erdafitinib) fait l'objet d'une Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) depuis 2017 chez des patients atteints de tumeurs solides et qui présentent des altérations du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Le 24 mars 2023, les critères d'octroi des AAC ont été mis à jour pour inclure seuls les patients atteints d'un carcinome urothélial et présentant une altération FGFR. Depuis le 29 mai 2024, les nouvelles initiations sont possibles pour les patients inéligibles à ou en échec d'un traitement par enfortumab vedotin en monothérapie.

	• Accès précoce : Non
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par Balversa doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Avant de prendre Balversa, le médecin doit avoir la confirmation de l'altération du gène FGFR3 par un test de diagnostic approprié (voir rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit). Adultes (âgés de 18 ans et plus) La dose initiale recommandée de Balversa est de 8 mg par voie orale une fois par jour. Cette dose doit être maintenue et le taux de phosphates sériques doit être évalué entre le 14ème et le 21ème jour après le début du traitement. Augmenter la dose à 9 mg une fois par jour si le taux de phosphates sériques est < 9,0 mg/dl et s'il n'y a pas de toxicité liée au médicament. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase pan-FGFR (« fibroblast growth factor receptors » ou récepteur du facteur de croissance des fibroblastes).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, BALVERSA (erdafitinib) fait l'objet d'une demande de prise en charge dans plusieurs pays en Europe, aucune décision n'a été rendue disponible pour le moment. Aux États-Unis, BALVERSA (erdafitinib) a été autorisé le 12 avril 2019 sur la base des données de l'étude de phase II non comparative BLC2001. Le 19 janvier 2024, l'indication précédemment accordée dans le cadre de l'autorisation accélérée a été modifiée sur la base des données de la cohorte 1 de l'étude de phase III THOR. BALVERSA est actuellement autorisé pour les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (mUC) localement avancé ou métastatique avec des altérations génétiques FGFR3 sensibles au traitement, telles que déterminées par un test de diagnostic approuvé par la FDA, et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement systémique antérieure. BALVERSA n'est pas recommandé pour le traitement des patients qui sont éligibles à un traitement antérieur par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et qui n'en ont pas reçu.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 04/04/2024 ¹ .
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 27 novembre 2024. • Date d'adoption : 11 décembre 2024. • Date d'examen des observations écrites du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

¹ Décision du collège de la HAS du 04/04/2024 relatif à BALVERSA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/ap-plication/pdf/2024-04/balversa_decision_et_avisct_ap293.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Le carcinome urothélial touche majoritairement la vessie (90-95% des cas) (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 - TVES²). Les tumeurs solides avec une altération (mutation, fusion et amplification) des gènes du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes FGFR sont retrouvées dans de nombreux types histologiques. Une altération du gène FGFR-2/3 est retrouvée dans environ 15 à 20 % des tumeurs urothéliales. Une altération du gène FGFR est susceptible de contribuer à la croissance et à la prolifération des tumeurs, de promouvoir la néo-angiogenèse et de participer à la résistance acquise aux thérapies anticancéreuses³.

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

La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade de maladie non invasive mais 15 à 25 % des carcinomes urothéliaux présentent ou évoluent vers une maladie invasive c'est-à-dire une atteinte musculaire ou métastatique. 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 radicale⁴. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique⁵.

Les patients atteints de carcinome urothélial ont des symptômes urinaires tels qu'une hématurie macroscopique ainsi que des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) pouvant s'accompagner de douleurs dorsales ou abdominales. Les patients au stade non résecable ou métastatique de la maladie ont également de la fatigue, une perte de poids et d'appétit ainsi que d'éventuelles douleurs liées au site métastatique⁶.

Le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

Épidémiologie

Avec 14 062 nouveaux cas estimés en 2023, dont 81% chez l'homme, le cancer de la vessie occupe, en France, le 5^{ème} rang des cancers en incidence ainsi que le 7^{ème} rang des décès tous cancers confondus⁷ (avec 5 335 décès en 2018⁸).

² Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, et al. French ccAFU guidelines – update 2020-2022: bladder cancer. Progrès en urologie (2020) 30, S78-S135

³ Uehara Y, Ikeda S, Kim KH, et al. Targeting the FGF/FGFR axis and its co-alteration allies. ESMO Open. 2022;7(6):100647. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100647

⁴ 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

⁵ 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

⁶ Rouprêt, M., et al., [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Upper tract urothelial carcinoma]. Prog Urol, 2018. 28 Suppl 1: p. R34-r47

⁷ Lapôtre-Ledoux, B., et al., Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2023, 2023: p. (12-13)

⁸ Rouprêt, M., et al., [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. Prog Urol, 2020. 30(12s): p. S78-s135.

2.2 Prise en charge actuelle

Au stade localement avancé non résécable ou métastatique, la stratégie de prise en charge repose sur des traitements systémiques dont l'objectif est d'améliorer la survie globale sans dégrader la qualité de vie des patients. Le choix du traitement se fait selon les facteurs pronostiques, l'état général des patients, la présence ou l'absence de métastases viscérales (Barjorin score) et l'éligibilité au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1).

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.

Historiquement, le traitement de première ligne était fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine notamment par le protocole GC (gemcitabine, cisplatine) avec un traitement d'entretien par BAVENCIO (avelumab)⁹ chez les patients répondeurs et éligibles à ce traitement.

Selon les recommandations françaises (CCAFU¹⁰), européennes (ESMO¹¹, EAU¹²) et américaines (NCCN¹³) actuelles, **un traitement par l'association pembrolizumab et enfortumab vedotin est à privilégier en première ligne de traitement systémique**. En France, il est actuellement disponible dans le cadre d'un accès précoce chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine¹⁴.

En cas de contre-indication à cette combinaison, deux autres schémas thérapeutiques sont recommandés en 1^{ère} ligne :

- Une chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine avec le nivolumab, suivie d'une maintenance par nivolumab seul en cas de maladie contrôlée. Le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement pour nivolumab dans cette indication ;
- Ou une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine/gemcitabine, ou MVAC intensifié) suivie d'une maintenance par avelumab en cas de maladie contrôlée.

En 2^{ème} ou 3^{ème} ligne et plus, pour les patients qui progressent après une chimiothérapie à base de sels de platine sans immunothérapie, les traitements d'immunothérapie (pembrolizumab, atézolizumab et nivolumab) disposent d'une AMM en Europe. Les recommandations françaises du CCAFU préconisent d'utiliser le pembrolizumab (KEYTRUDA), seul traitement d'immunothérapie pris en charge en France.

Selon ces mêmes recommandations, BALVERSA (erdafitinib) est préconisé chez les patients avec altération FGFR3 et PADCEV (enfortumab vedotin) pour tous les patients en progression à l'issue d'une chimiothérapie par sels de platine et une immunothérapie d'entretien (i.e., avelumab) ou de seconde ligne (e.g., pembrolizumab).

Les autres alternatives disponibles 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) sont les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel) et la vinflunine (JAVLOR^{11,12,13}).

⁹ BAVENCIO – Avis de la Commission de la Transparence du 3 mars 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf

¹⁰ Roumiguié, Mathieu, et al. "French AFU Cancer Committee Guidelines—Update 2024–2026: Upper urinary tract urothelial cancer (UTUC)." *The French Journal of Urology* 34.12 (2024): 102722

¹¹ Powles T, et al. (2024). ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*

¹² Witjes J. A., et al. (2024). EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

¹³ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer. 2024

¹⁴ Décisions du collège de la HAS du 12/09/2024 relatifs à PADCEV et à KEYTRUDA. Disponibles en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/padcev_decision_et_avisct-ap373.pdf , https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/keytruda_decision_et_avisct-ap381.pdf

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de BALVERSA (erdafitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et qui ont précédemment reçu au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique.

➔ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Classe phar- maco-thé- rapeutique	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
JAVLOR (vinflunine) Pierre Fabre Médicament	Vinca-alcaloïdes 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 sécurité de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un performance status (PS) ≥ 2 .	30/01/2015	Modéré	ASMR V (Dans l'indication, avec la précision dont le Performance Status (PS) < 1)
PADCEV (enfortumab vedotin) Astellas Pharma	Anticorps conjugués	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	7/12/2022	Important	ASMR IV ¹⁵

A noter que PADCEV (enfortumab vedotin) qui a obtenu une AMM le 13/04/2022 bien que comparateur cliniquement pertinent, n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de BALVERSA (erdafitinib) (date de début d'inclusion dans la cohorte 2 : 26/04/2018) compte tenu d'un développement concomitant.

Les chimiothérapies à base de taxanes (paclitaxel, docétaxel) sont utilisées hors AMM mais sont recommandées^{11,12,13} et pris en charge 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 BRISTOL-MYERS SQUIBB) 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).

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

¹⁵ Par ailleurs, PADCEV (enfortumab vedotin) dispose d'une autorisation d'accès précoce datant du 16/06/2022

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin de disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients à ce stade de la maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BALVERSA (erdafitinib) repose sur l'étude clinique de phase III THOR (BLC3001, NCT03390504), comparative, randomisée, conduite en ouvert, ayant pour objectif principal d'évaluer la survie globale de l'erdafitinib par rapport à un comparateur différent selon les antécédents de traitement par anti-PD-(L)1 :

- la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine, selon le choix de l'investigateur) dans la cohorte 1 ;
- ou un anti-PD-1, le pembrolizumab, dans la cohorte 2.

L'étude était menée chez des patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique, présentant des altérations des gènes FGFR et dont la maladie a progressé pendant 1 ou 2 lignes de traitement systémique contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1).

Une comparaison indirecte (MAIC) ajustée ancrée dont l'objectif était de comparer l'efficacité obtenue chez les patients traités par erdafitinib dans l'étude THOR à un groupe contrôle de patients traités par enfortumab vedotin a également été fournie.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude THOR (BLC3001)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'erdafitinib dans 2 cohortes, par rapport à la chimiothérapie (cohorte 1) ou au pembrolizumab (cohorte 2), en termes de survie globale chez 280 patients (cohorte 1 : antécédent de traitement par anti PD-(L)1) et 350 patients (cohorte 2 : traitement antérieur sans anti-PD-(L)1) adultes atteints de de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique, ayant des altérations des gènes FGFR et dont la maladie a progressé pendant 1 ou 2 lignes de traitement systémique comprenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient adulte (≥ 18 ans) ;
- Cancer urothélial localement avancé ou métastatique et présentant des altérations du FGFR, ayant progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs ;
- Maladie métastatique ou localement avancée confirmée radiologiquement ;
- ECOG de grade 0 – 2.

L'étude a débuté le 26/04/2018 (1^{er} patient inclus, dans la cohorte 2) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 15/01/2023.

Traitements reçus

Dans les deux cohortes, les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :

- **Lorsque le patient a progressé pendant ou après 1 ou 2 lignes de traitement systémique comprenant un inhibiteur PD-(L)1, cohorte 1 (n = 280) :**
 - Groupe erdafitinib, 1A (n = 140) : erdafitinib en comprimés de 8 mg q.d. pendant 21 jours pour un cycle de 21 jours ou jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité. Une augmentation de la dose à 9 mg à J14 du C1 était possible selon le taux de phosphates sériques.
 - Groupe chimiothérapie, 1B (n = 140) : vinflunine 320 mg/m² par perfusion intraveineuse ou docétaxel 75 mg/m² par perfusion intraveineuse, toutes les 3 semaines
- **Lorsque le patient a progressé après 1 ligne de traitement systémique ne comprenant pas un inhibiteur PD-(L)1, cohorte 2 (n = 350) :**
 - Groupe erdafitinib, 2A (n = 175) : erdafitinib en comprimés de 8 mg q.d. pendant 21 jours pour un cycle de 21 jours ou jusqu'à la progression de la maladie. Une augmentation de la dose à 9 mg à J14 du C1 selon le taux de phosphates sériques.
 - Groupe pembrolizumab, 2B (n = 175) : pembrolizumab 200 mg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région (états-unis vs. europe vs. reste du monde), le statut ECOG (0/1 vs. 2) et les métastases.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale dans la population ITT, définie par 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, les sujets ne disposant pas de données au-delà de la randomisation ont été censurés à la date de la randomisation.

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

- Survie sans progression (SSP) 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, selon les critères RECIST 1.1 évaluée par l'investigateur ;
- Taux de réponse objective (TRO) définie comme l'obtention d'une réponse complète (RC) ou partielle (RP), selon les critères RECIST 1.1 évaluée par l'investigateur ;
- Délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie (sous-ensemble d'items du score FACT-BI) évalué par le patient.

Gestion du risque alpha

Le risque d'erreur de type 1 global était contrôlé à 5 % (bilatéral) dans chaque cohorte. Tous les tests étaient effectués au risque alpha bilatéral de 0,05 et des intervalles de confiance (IC) de 95 % étaient fournis, sauf indication contraire.

Pour **la cohorte 1 et la cohorte 2**, les niveaux de signification utilisés lors de l'analyse d'impact et de l'analyse finale étaient respectivement d'environ **0,0108 et 0,0466**. Le niveau de signification exact lors de l'analyse était déterminé par le nombre d'événements observés à l'aide de la fonction de consommation de alpha d'O'Brien et Fleming mise en œuvre par la méthode de Lan-DeMets.

Les comparaisons sur les critères secondaires étaient testées dans chaque cohorte en utilisant une approche de test hiérarchique telle que proposée par Tang et Geller (1999), c'est-à-dire testée si et seulement si le critère primaire et tous les critères secondaires qui la précèdent ont été rejetés.

L'ordre de test de ces critères est le suivant :

- La survie sans progression (SSP) ;
- TRO ;
- Délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie.

Lors des analyses intermédiaires et finales, les critères d'évaluation secondaires étaient testés aux mêmes niveaux de signification que ceux spécifiés pour le critère d'évaluation principal de SG.

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

Population de l'étude

Les patients inclus avaient une preuve histologique d'un carcinome à cellules transitionnelles de l'urothélium, localement avancé ou métastatique, ayant progressé pendant 1 ou 2 lignes de traitement systémique contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) et présentant des altérations des gènes FGFR.

Cohorte 1 : Patients ayant reçu un inhibiteur du PD-(L)1

Les patients inclus dans cette cohorte avaient déjà reçu une ou deux lignes de traitement anticancéreux antérieurs comprenant un inhibiteur du PD-(L)1.

A l'inclusion, un total de 266 patients a été randomisé dont 136 dans le groupe erdafitinib et 130 dans le groupe chimiothérapie. L'âge médian était de 67 ans (min – max : 32 - 86 ans) et la majorité (71,4 %) des patients étaient de sexe masculin.

Concernant les caractéristiques de la maladie, 99,2 % des patients avaient des altérations des gènes FGFR. Tous les patients ayant des altérations FGFR avaient au moins une altération FGFR3. La localisation primaire de la tumeur était le tractus supérieur pour 33,5 % des patients et le tractus inférieur pour 66,5 % - un carcinome vésical pour 61,7%. Les patients avaient un indice ECOG initial de 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) ou 2 (9,4 %). Lors du diagnostic initial, la maladie était de stade IV chez 29,9% des patients, de stade III chez 32,8% des patients et de stade II chez 13,2% des patients.

Concernant les traitements antérieurs reçus, les thérapies anti-PD-(L)1 les plus fréquemment reçues comprenaient le pembrolizumab (35,3 %), l'avélumab (22,2%) et l'atézolizumab (19,5 %). Un traitement préalable par chimiothérapie n'était pas obligatoire, mais la majorité des patients (89,1 %) ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure. 89,7% des patients avaient reçu une chimiothérapie dans le groupe erdafitinib et 85,4% dans le groupe chimiothérapie : le cas échéant, la chimiothérapie reçue était à base de cisplatine (55,9 % erdafitinib, 45,4 % chimiothérapie) ou à base de carboplatine (27,2 % erdafitinib, 31,5 % chimiothérapie).

Concernant l'exposition au traitement dans le groupe erdafitinib, le taux de phosphates sériques a été mesuré chez 128 (94,8%) patients à J14 du C1, et la dose de erdafitinib a été augmentée à 9 mg pour 104 (77%) patients. Les réductions de doses globales en dessous de 8 mg ont été rapportées pour 69 (51,1%) patients. Parmi les 104 patients pour qui la dose d'erdafitinib a été augmentée, l'augmentation a été maintenue chez 57 (42,2%) patients.

Cohorte 2 : Patients n'ayant pas reçu un inhibiteur du PD-(L)1

Dans cette cohorte, un total de 351 patients a été randomisé entre l'erdafitinib et le pembrolizumab.

Résultats sur le critère de jugement principal

Cohorte 1

A la date de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off du 15 janvier 2023), après un suivi médian de 15,9 mois, 155 décès sont survenus sur les 136 attendus soit 77/136 (56,6%) dans le groupe erdafitinib versus 78/130 (60%) dans le groupe chimiothérapie.

Le traitement par l'erdafitinib a démontré une supériorité en termes de SG par rapport au traitement par chimiothérapie avec : un HR = 0,64 (IC_{95%} [0,47 ; 0,88] ; p = 0,0050), une SG médiane de 12,1 mois dans le groupe erdafitinib et de 7,8 mois dans le groupe chimiothérapie.

Compte-tenu des résultats significatifs sur le critère principal, le comité indépendant de surveillance a recommandé l'arrêt de la cohorte 1 de l'essai. L'analyse intermédiaire sur le critère de jugement principal est devenu l'analyse finale.

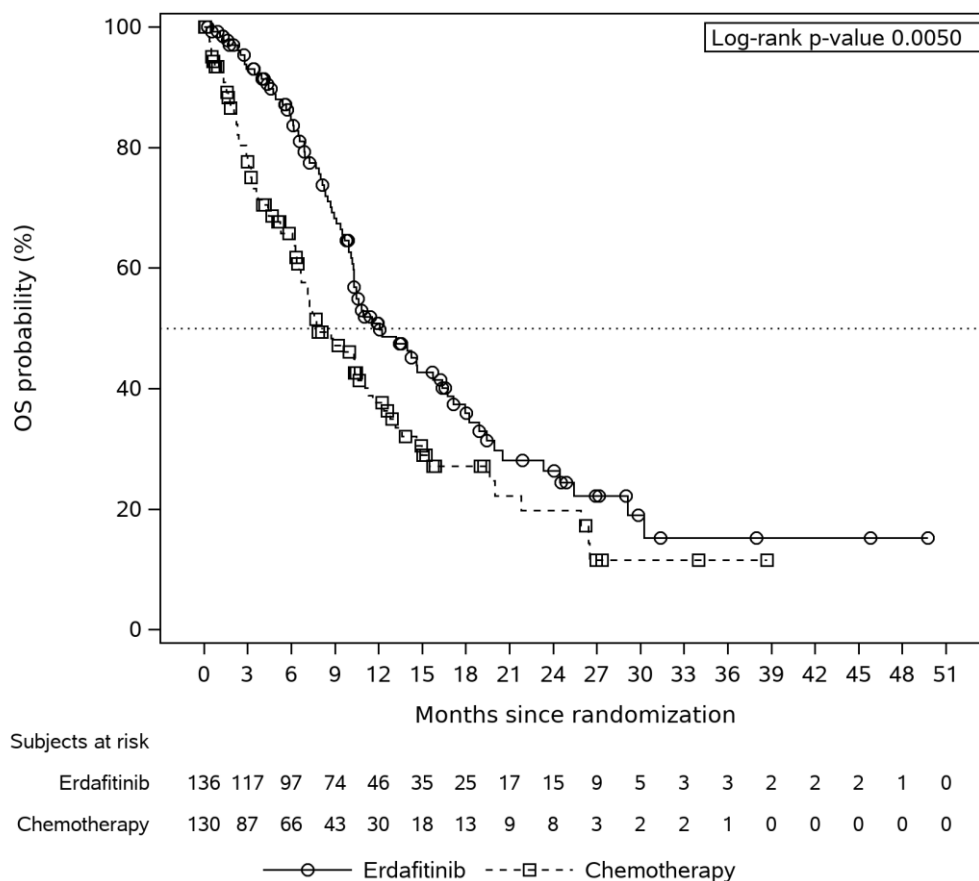


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie globale (population ITT) - Etude THOR

Le nombre de patients non exposés au traitement est fortement déséquilibré avec seulement un patient dans le groupe erdafitinib versus 18 patients dans le groupe chimiothérapie. Les résultats d'une analyse de sensibilité post-hoc de la survie globale dans la population de sécurité (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement) ne suggèrent pas de différence en termes de survie globale entre les deux groupes comparés (HR = 0,68 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,94] ; p = 0,02). Ce déséquilibre est susceptible d'entraîner un biais dans l'estimation de la survie globale en faveur de l'erdafitinib.

De plus, au cours des 6 premiers mois, il y a eu 25 sujets censurés dans le bras chimiothérapie et 20 sujets censurés dans le bras erdafitinib. La majorité des censures (18 sous erdafitinib, 13 sous chimiothérapie) étaient administratives. Dans le groupe chimiothérapie, 12 sujets ont retiré leur consentement (10 ont été randomisés mais n'ont pas reçu de traitement) et dans le groupe erdafitinib, 1 sujet a retiré son consentement et 1 a interrompu l'étude pour d'autres raisons. Une analyse avec un suivi supplémentaire serait nécessaire afin de mieux quantifier l'apport de ce traitement sur la survie globale.

Cohorte 2

L'analyse finale de la Cohorte 2, basée sur 257 événements de SG, n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre l'erdafitinib et le pembrolizumab (HR = 1,18 ; p = 0,18 ; SG médiane de 10,9 mois pour l'erdafitinib et de 11,1 mois pour le pembrolizumab) chez des patients atteints d'un cancer de la vessie localement avancé non résécable ou métastatique, et qui ont progressé pendant ou après une ligne de traitement antérieure ne comprenant pas d'inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou d'inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1).

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

Cohorte 1

Erdafitinib a été supérieur au traitement par chimiothérapie sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, la survie sans progression et le taux de réponse objective. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre erdafitinib et les chimiothérapies pour le critère du délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie.

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude THOR

Critère de jugement	erdafitinib (N = 136)	chimiothérapies (N = 130)
Critère n°1 : Survie sans progression (SSP)		
Nombre d'événements, n (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Médiane, mois [IC95%]	5,55 [4,40 ; 5,65]	2,73 [1,81 ; 3,68]
Hazard Ratio (HR), [IC95%] ; p	0,58 [0,44 ; 0,78], p = 0,0002	
Critère n°2 : Taux de réponse objective (TRO)		
TRO (RC + RP), %	62 (45,6 %)	15 (11,5 %)
Risque Relatif (RR), [IC95%] ; p	3,94 [2,37 ; 6,57], p < 0,001	
Critère n°3 : Délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie (sous-ensemble d'items du score FACT-BI)		
Médiane, mois [IC95%]	1,5 [0,82 ; 2,83]	2,8 [1,51 ; 5,32]
Hazard Ratio (HR), [IC95%] ; p	1,47 [0,98 ; 2,21], p = 0,0642 (NS)	

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude THOR (BLC3001) dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : Patient-Global Impression of Severity (PGIS) et l'échelle d'utilité et visuelle analogique de la *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* Questionnaire (EQ-5D-5L). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de leurs résultats.

3.2.2 Données de comparaison indirecte

Afin d'estimer le potentiel bénéfice de BALVERSA (erdafitinib) vis-à-vis de PADCEV (enfortumab vedotin), le laboratoire a fourni des données issues d'une comparaison indirecte.

Une comparaison indirecte des données de l'étude THOR (n = 266) aux données de l'étude de phase III EV-301 (n = 608) ayant évalué l'enfortumab vedotin a ainsi été réalisée, en utilisant une méthode de comparaison indirecte ajustée par appariement et ancrée (*matched adjusted indirect comparison*, MAIC) en faisant l'hypothèse de l'équivalence des bras chimiothérapie des deux études.

Au total, 126/197 patients (64%) de l'étude THOR ont été retenus pour la comparaison indirecte et 608 patients (100%) de l'étude EV-301. Le score de propension a inclus les modificateurs d'effet suivantes : facteur de risque, score ECOG, présence de métastases hépatiques ou viscérales, origine de la maladie primaire, statut tabagique, antécédents de diabète ou d'hypoglycémie, région géographique, âge médian et le sexe. Les modificateurs d'effet : type histologique au moment du diagnostic initial, présence de métastases uniquement ganglionnaires, thérapies systémiques antérieures, meilleure réponse parmi les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du point de contrôle, temps depuis le diagnostic de la maladie métastatique ou localement avancée n'ont pas été retenues.

Cette comparaison indirecte présente de nombreuses limites qui sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats :

- L'ensemble des modificateurs d'effet identifiés n'ont pas été pris en compte. Ce qui pose question sur un potentiel biais résiduel ;
- Le dépistage du gène FGFR n'a pas été effectuée à l'inclusion dans l'étude EV-301 contrairement à l'étude THOR et contrairement à l'étude EV-301, le traitement par chimiothérapie à base de sels de platine n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude THOR, par conséquent, l'échangeabilité des groupes comparés n'est pas établi ;
- L'échantillon (ESS) a été réduit d'environ de 36% (126/197), atteignant des valeurs conduisant à des estimations peu valides de l'effet thérapeutique.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du PBRER

Le laboratoire a déposé le PBRER de erdafitinib couvrant la période du 12 avril 2023 au 11 octobre 2023. Erdafitinib est autorisé dans 19 pays. Au total, sur cette période, environ 1 586 patients ont reçu de l'erdafitinib dans le cadre d'essais cliniques interventionnels sur l'erdafitinib conduits par le laboratoire. Parmi ceux-ci, 47 participants ont reçu de l'erdafitinib par voie intra-vésicale (TAR-210). Sur la base des 2 589 259 mg distribués dans le monde entier entre le lancement (12 avril 2019) et le 30 septembre 2023, l'exposition estimée à l'erdafitinib serait de 886 patients-années.

Les termes suivants ont été identifiés comme effets indésirables liés à l'utilisation de l'erdafitinib après la date de fin de période d'analyse du 11 octobre 2023 : insuffisance rénale aiguë, augmentation de la créatininémie, épistaxis, hyponatrémie et perte de poids. Par conséquent, des mises à jour ont été apportées aux sections de sécurité de l'information produit (Company Core Data Sheet).

3.3.2 Etude THOR – analyse intermédiaire (cut-off du 15/01/2023)

A la date du 15 janvier 2023, la durée médiane (min-max) d'exposition était de 4,79 mois (0,16 – 38,10 mois) pour le groupe erdafitinib et de 1,41 mois (0,03 – 26,89 mois) pour le groupe chimiothérapie.

Tableau 3 : Résumé des événements indésirables et des décès

	erdafitinib (n = 135)	chimiothérapie (n = 112)
Événements indésirables (EI), n (%)	133 (98,5%)	109 (97,3%)
Événements indésirables graves (EIG), n (%)	56 (41,5%)	47 (42%)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	19 (14,1%)	20 (17,9%)
EI de grade 3 ou 4, n (%)	85 (63%)	72 (64,3%)
EI ayant entraîné une interruption du traitement, n (%)	97 (71,9%)	35 (31,3%)
EI ayant entraîné une réduction de dose, n (%)	93 (68,9%)	27 (24,1%)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	6 (4,4%)	7 (6,3%)
Décès, n (%)	77 (56,6%)	78 (60%)

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Un EI a été rapporté chez 133 patients dans le groupe erdafitinib (98,5%) et 109 patients dans le groupe chimiothérapie (97,3%). Les EI suivants ont été observés plus fréquemment ($\geq 30\%$) dans le groupe des patients traités par erdafitinib par rapport au groupe chimiothérapie : l'hyperphosphatémie (80,0 % vs 0 %), la diarrhée (62,2 % vs 17,0 %), la stomatite (48,1 % vs 12,5 %) et la sécheresse buccale (39,3 % vs 3,6 %).

On note également comme EI la diminution de l'appétit (26,7% vs. 20,5%), l'anémie (25,9% vs. 32,1%), la sécheresse cutanée (23% vs. 4,5%), la constipation (26,7% vs. 27,7%) et la dysgueusie (27,4% vs. 7,1%).

Événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4

Au total, 63% (85/135) des patients ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou 4 dans le groupe erdafitinib versus 64,3% (72/112) dans le groupe chimiothérapie. Dans le groupe erdafitinib, les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été le syndrome main-pieds (9,6% et 0%), la stomatite (8,1% et 1,8%), l'hyponatrémie (7,4% vs. 1,8%), l'onycholyse (5,9% vs. 0%) et l'hyperphosphatémie (5,2% et 0%).

Événements indésirables graves (EIG)

La proportion d'EIG a été de 41,5% dans le groupe erdafitinib et de 42% dans le groupe chimiothérapie. Les EIG les plus fréquents dans le groupe erdafitinib ($\geq 3\%$ dans l'un des deux bras) ont été les infections et les infestations (15,6% vs. 14,3%) dont l'infections du tractus urinaire (4,4% vs. 1,8%). Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait de la neutropénie fébrile (0% vs. 6,3%) et de l'aplasie médullaire fébrile (0% vs. 3,6%).

Événements indésirables (EI) ayant conduit à une interruption du traitement

Concernant les **interruptions de traitement suites à la survenue d'un EI**, elles ont également été plus fréquentes dans le groupe erdafitinib (97 patients, 71,9% vs. 35 patients, 31,3%). Les principales causes d'interruptions de traitement étaient principalement : stomatite (16,3% vs. 0,9%), syndrome main-pieds (14,8% vs. 0,9%), diarrhée (8,9% vs. 0,9%) et onycholyse (8,1% vs. 0%).

Décès

Au total, 77 patients (56,6%) du groupe erdafitinib et 78 patients (60%) du groupe chimiothérapie sont décédés. La principale cause rapportée du décès a été la progression de la maladie dans les deux groupes. Parmi ces patients, 8 patients (5,9%) dans le groupe erdafitinib ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 1 (0,7%) décès considéré lié au traitement selon l'investigateur. Dans le groupe chimiothérapie, 10 patients (7,7%) ont eu un EI ayant conduit au décès, dont 6 décès (4,6%) considérés liés au traitement selon l'investigateur. Les causes de décès considérés liés au traitement ont été :

- Dans le groupe erdafitinib, une mort subite secondaire selon l'investigateur à une thrombose veineuse profonde compliquée par une embolie pulmonaire ;
- Dans le groupe chimiothérapie, un choc septique pour 2 patients, 2 cas d'aplasie médullaire fébrile, 1 cas de neutropénie fébrile et 1 cas de pneumonie atypique.

Événements indésirables d'intérêt particulier

La **rétinopathie séreuse centrale** était un EI d'intérêt particulier rapporté dans l'étude. Elle était rapporté chez 23 patients (17%) du bras erdafitinib versus 0 patients du bras chimiothérapie. Elle consistait en une choriorétinopathie (8 patients, 5,9 % vs. 0%), un détachement de l'épithélium pigmentaire rétinien (7 patients, 5,2% vs. 0%), un liquide sous-rétinien (5 patients, 3,7% vs. 0%), un décollement maculaire (2 patients, 1,5% vs. 0%), une rétinopathie (2 patients, 1,5% vs. 0%) et un détachement de l'épithélium pigmentaire maculaire (1 patient, 0,7% vs. 0%).

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

Le résumé des risques du PGR de BALVERSA (erdafitinib), version 1.4 datant du 24 juin 2024, est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	- Rétinopathie séreuse centrale - Hyperphosphatémie
Risques importants potentiels	- Toxicité pour la reproduction et le développement - Toxicité médicamenteuse potentielle liée à l'accumulation des substrats de la glycoprotéine P - Intervalle QT prolongé
Informations manquantes	- Aucun

Depuis la dernière évaluation par la commission, les risques hyperphosphatémie et prolongation de l'intervalle QT ont été rajoutés au résumé des risques du PGR.

3.4 Données d'utilisation

Une **autorisation d'accès compassionnel** a été octroyée par l'ANSM depuis 2017 chez des patients atteints de tumeurs solides et qui présentent des altérations du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Le 24 mars 2023, les critères d'octroi des AAC ont été mis à jour suite à l'augmentation du nombre de résultats faux positifs avec le test compagnon (FGFR RGQ RT-PCR)¹⁶. Seuls les patients atteints d'un carcinome urothélial et ayant une altération FGFR pouvaient être instaurés dans le cadre des AAC.

¹⁶ Rapport no 4 de l'Autorisation d'accès compassionnel : 7 décembre 2021 – 6 décembre 2022

Les caractéristiques des patients qui ont bénéficié de l'AAC ainsi que les données d'efficacité n'ont pas été collectées.

A ce jour, 344 demandes d'AAC ont été reçues, dont 163 pour des patients atteints d'un carcinome urothélial présentant des mutations/fusions FGFR3. Les critères d'octroi pour les nouvelles initiations ont évolué le 29 mai 2024 à la suite de la décision du Collège de la HAS relative à la demande d'accès précoce pour cette spécialité. Depuis cette date, Janssen a reçu 37 demandes pour initier de nouveaux patients.

Au cours de la période du 6 décembre 2017 au 6 décembre 2023 :

- 215 cas de pharmacovigilance ont été reçus chez des patients traités dans le cadre de l'Auto-
risation d'Accès Compassionnel (AAC) avec erdafitinib.

Parmi ces 215 cas, 425 effets indésirables (EI) ont été rapportés, dont 183 EI graves. Dans 29 cas, l'évolution était fatale.

3.5 Modification du parcours de soins

BALVERSA (erdafitinib) peut provoquer des troubles oculaires, notamment une rétinopathie séreuse centrale (RSC) (terme regroupant le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)) entraînant une altération du champ visuel. Une surveillance ophtalmologique renforcée est nécessaire avec BALVERSA (erdafitinib) en effectuant des examens ophtalmologiques tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement et tous les 3 mois par la suite, et en urgence à tout moment en cas de symptômes visuels. L'examen ophtalmologique doit comprendre une évaluation de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, une évaluation du fond d'œil et une tomographie par cohérence optique.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, BALVERSA (erdafitinib) ne fait l'objet d'aucun développement dans d'autres indications. Cependant, une spécialité à base d'erdafitinib est en cours de développement dans l'indication du cancer de la vessie infiltrant le muscle :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MOONRISE 1 (NCT06319820)	Phase 3, randomisée, en ouvert et multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité du système de délivrance intravésicale TAR-210 contenant l'erdafitinib versus la chimiothérapie intravésicale en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle de risque intermédiaire et porteurs d'altération du FGFR	Première analyse intermédiaire prévue en septembre 2027

4. Discussion

Au total, l'évaluation de BALVERSA (erdafitinib) repose essentiellement sur les résultats intermédiaires (analyse retenue comme finale) de la cohorte 1 d'une étude randomisée en ouvert, de phase III (THOR), comparative versus la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine), ayant inclus des patients atteints d'un cancer urothélial avancé et présentant des altérations du FGFR, qui avaient progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs comprenant un anti-PD-(L)1 ou à la suite de ceux-ci. Un traitement préalable par chimiothérapie n'était pas obligatoire mais 89,1 % des patients avait reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Sur les données de l'analyse intermédiaire planifiée ayant porté sur 266 patients (136 dans le groupe erdafitinib et 130 dans le groupe chimiothérapie), après un suivi médian de 15,9 mois, cette étude montre un bénéfice de l'erdafitinib versus la chimiothérapie en matière de :

- Survie Globale (critère de jugement principal) : HR = 0,64 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,88] ; p = 0,0050. La médiane était de 12,1 mois dans le groupe erdafitinib vs. 7,8 mois dans le groupe chimiothérapie ;
- Survie Sans Progression : HR = 0,58 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,78] ; p = 0,0002. La médiane était de 5,55 mois dans le groupe erdafitinib vs. 2,73 mois dans le groupe chimiothérapie ;
- Taux de Réponse Objective : RR = 3,94 ; IC_{95%} [2,37 ; 6,57] ; p < 0,001 ; 45,6% vs. 11,5%.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre erdafitinib et les chimiothérapies sur le critère de délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie (1,5 mois vs. 2,8 mois).

Aucune donnée robuste sur la qualité de vie n'est disponible.

Au regard des résultats significatifs sur le critère principal lors de cette analyse intermédiaire prédéfinie, et conformément au protocole, le comité indépendant de surveillance a recommandé l'arrêt de la cohorte. L'analyse intermédiaire est devenue l'analyse finale.

→ Tolérance

Etude THOR – Analyse intermédiaire

Le profil de tolérance a été marqué par un surcroît de toxicité notamment oculaire, dermatologique et des muqueuses, digestive, ainsi que des hyponatrémies et des hyperphosphatémies.

Les EI oculaires, notamment la rétinopathie séreuse centrale ont été les EI d'intérêt particulier rapportés dans l'étude. Ils étaient rapportés chez 23 patients (17%) du bras erdafitinib versus 0 patient dans le bras chimiothérapie.

→ Discussion

La cohorte 1 de l'étude THOR soutenant cette indication a démontré **une amélioration en termes de survie globale chez les patients traités par erdafitinib par rapport à la chimiothérapie à base de vinflunine ou docétaxel** après 1 ou 2 lignes de traitement antérieures comprenant un inhibiteur de PD-(L)1 et une chimiothérapie à base de sels de platine dans la prise en charge du cancer urothélial localement avancé ou métastatique présentant des altérations des gènes FGFR. La supériorité a également été démontrée sur d'autres critères d'efficacité dont la survie sans progression et le taux de réponse objective. Cependant aucune différence n'a été notée sur le critère de détérioration des symptômes du cancer de la vessie.

- On ne dispose à ce jour d'aucune donnée comparative robuste versus PADCEV (enfortumab vedotin), spécialité actuellement autorisée et prise en charge dans 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, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance relatives de ces deux traitements :
 - A la date de la présente évaluation, l'absence de comparaison directe est néanmoins justifiée du fait de leurs développements concomitants.
 - Les limites méthodologiques de la comparaison indirecte (MAIC) fournie par le laboratoire ne permettent de retenir aucune conclusion sur l'équivalence de BALVERSA (erdafitinib) par rapport au PADCEV (enfortumab vedotin).

- De plus, la transposabilité des résultats est incertaine. En effet, la majorité des patients (90,6%) avaient un score de performance ECOG 0 ou 1 et tous les patients n'avaient pas reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure (89,1%). L'analyse de la survie globale a été réalisée après un délai médian de suivi de 15,9 mois, sur la base d'une analyse intermédiaire – parfois sujette à une surestimation de l'effet -, une analyse avec un suivi plus important permettrait de mieux documenter l'effet du traitement sur la survie globale ;
- Par ailleurs, l'étude a été réalisée en ouvert et les critères de jugement n'ont pas été évalués par un comité indépendant (CRI) en aveugle du traitement alloué ;
- La qualité de vie était un critère exploratoire et de ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère ;
- Plusieurs effets indésirables spécifiquement liés à l'erdafitinib ont été identifiés. Les événements les plus préoccupants sont **la rétinopathie séreuse centrale, les réactions dermatologiques et des muqueuses graves (le syndrome main-pieds, la stomatite et l'onycholyse), l'hyponatrémie et les hyperphosphatémies**. La rétinopathie séreuse centrale est un risque important identifié par le PGR. A ce titre, elle fait l'objet de mesures spécifiques de communication et de minimisation des risques au travers du RCP ;
- Chez l'ensemble des patients traités, 51,1% ont fait l'objet d'une diminution de la dose en dessous de la posologie de l'AMM de 8 mg/jour allant jusqu'à 9 mg/jour selon le taux de phosphates sériques. Parmi les 104 patients pour qui la dose d'erdafitinib a été augmentée à 9 mg, l'augmentation a été maintenue chez moins de la moitié des patients (n = 57, 42,2%) ;
- Par ailleurs, BALVERSA (erdafitinib) est un inhibiteur sélectif de tyrosine kinase pan-FGFR qui est administré par voie orale, une altération du gène FGFR-2/3 est retrouvé dans environ 15 à 20 % des tumeurs urothéliales. La signalisation du facteur de croissance des fibroblastes / récepteur FGF (FGF/FGFR) joue un rôle crucial dans une multitude de processus au cours du développement embryonnaire et de l'homéostasie adulte. Compte tenu de la nature de ce nouveau mécanisme d'action ciblant de manière non spécifique les gènes FGFR-2/3 et de la survenue de cas de pharmacovigilance en vie réelle, des données de tolérance au plus long court sont nécessaires.

La cohorte 2 n'a pas démontré la supériorité de l'erdafitinib par rapport au pembrolizumab en termes de survie globale, et par conséquent, elle n'a pas atteint son objectif principal.

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 des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. Toutefois, des préoccupations subsistent principalement sur les toxicités oculaires. Faute de données robustes, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ Dans le périmètre de remboursement

Compte-tenu des données cliniques disponibles reposant essentiellement sur la cohorte 1 de l'étude de phase III (THOR) conduite chez des patients adultes atteints de de carcinome urothélial (CU)

localement avancé ou métastatique, ayant des altérations des gènes FGFR et dont la maladie a progressé pendant 1 ou 2 lignes de traitement systémique comprenant un inhibiteur PD-L1, la Commission considère que :

BALVERSA (erdafitinib), 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 ;
- Ou deuxième ligne après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab).

Chez les patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique.

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place de l'erdafitinib par rapport à l'enfortumab vedotin au même stade de la prise en charge.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

La Commission considère que BALVERSA (erdafitinib) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données cliniques disponibles.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le carcinome urothélial non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité BALVERSA (erdafitinib) est un médicament à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important, compte tenu :
 - de la démonstration d'une supériorité versus la chimiothérapie notamment en termes de survie globale avec cependant,
 - d'un profil de toxicité marqué par la survenue d'une rétinopathie séreuse centrale, des réactions dermatologiques et des muqueuses (le syndrome main-pieds, la stomatite et l'onycholyse), hyponatrémies et hyperphosphatémies graves, nécessitant des diminutions de dose en dessous de la posologie de l'AMM (chez 51,1% des patients de l'étude pivot) pour gérer la toxicité.
- 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, PADCEV (enfortumab vedotin) et JAVLOR (vinflunine).
- Il s'agit d'un traitement de troisième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1/anti PD-L1 ou de deuxième ligne après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab) chez les patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence du carcinome urothélial,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la mortalité dans l'étude pivot. Toutefois, des préoccupations subsistent principalement sur les toxicités oculaires et dermatologiques ;
 - 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 prise orale quotidienne ;

BALVERSA (erdafitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BALVERSA 3 mg, 4 mg, 5 mg (erdafitinib), comprimés pelliculés, est :

- important uniquement « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique » ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de BALVERSA 3 mg, 4 mg, 5 mg (erdafitinib), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;
- défavorable à l'inscription de BALVERSA 3 mg, 4 mg, 5 mg (erdafitinib), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de BALVERSA (erdafitinib) par rapport à la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine), dans une étude de phase III randomisée en ouvert, en termes de survie globale, avec un HR = 0,64 ; IC95% [0,47 ; 0,88] et en survie sans progression (HR = 0,58 ; IC95% [0,44 ; 0,78]) ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;

et malgré :

- un profil de toxicité marqué par la survenue de rétinopathie séreuse centrale, des réactions dermatologiques et des muqueuses (syndrome main-pieds, stomatite et onycholyse), hyponatrémiées et hyperphosphatémies graves ;
- une absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie ;
- l'absence de données comparatives robustes versus l'enfortumab vedotin, traitement déjà disponible dans le 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. L'absence de comparaison directe est néanmoins justifiée à la date de la présente évaluation du fait de leurs développements concomitants ;

la Commission considère que BALVERSA 3 mg, 4 mg, 5 mg (erdafitinib), comprimés pelliculés, apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux chimiothérapies dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de BALVERSA (erdafitinib) correspond aux patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique avec des altérations FGFR3, 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 an¹⁷.

Près de deux tiers des patients (62%) progressent lors de la première année sous avelumab 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 maximum¹⁸.

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.

L'incidence des altérations des gènes FGFR3 dans le cancer urothélial métastatique est d'environ 20%¹⁹.

La population cible d'erdafitinib (BALVERSA) peut être estimée à environ 667 patients par an.

La population cible est estimée à 667 patients.

¹⁷ 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

¹⁸ 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

¹⁹ Jin-Fen Xiao et Al, Cancers (Basel). 2021 Oct; 13(19): 4891

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de la phase d'extension de l'étude THOR dès sa disponibilité.

Sur la base de ces résultats attendus, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement.

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour BALVERSA (erdafitinib) dans cette indication.