

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tisotumab vedotin

TIVDAK 40 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 janvier 2026

- Cancer du col de l'utérus
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de TIVDAK (tisotumab vedotin) « en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique ».

Place dans la stratégie thérapeutique	TIVDAK (tisotumab vedotin) est un traitement à partir de la deuxième ligne dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre 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)	Compte tenu : – de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte de la supériorité du tisotumab vedotin par rapport à une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur, dans le traitement chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique, en deuxième ou troisième ligne de traitement ayant progressé ou récidivé après un traitement par sels de platine ± bévacizumab ± pembrolizumab, en termes de : • survie globale (SG) avec un HR = 0,70, IC95% = [0,54 ; 0,89], • survie sans progression (SSP) avec un HR = 0,67, [IC95% [0,54 ; 0,82], et malgré : – l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,

- des limites en termes de transposabilité des résultats du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique (intégration de l'immunothérapie dès la première ligne),
- le profil de tolérance jugé acceptable par rapport aux monochimiothérapies mais marqué par un surcroît de toxicité notamment en ce qui concerne les conjonctivites (31,2% contre 0,4%), les neuropathies sensorielles périphériques (28,4% contre 2,5%) et les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (14,8% contre 3,8%),

la Commission considère que TIVDAK 40 mg (tisotumab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux monochimiothérapies dans la prise en charge des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique.

Population cible	La population cible est estimée à 511 patientes par an.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude SGNTV-003	8
3.2.2 Données issues de la comparaison indirecte	14
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Données issues de l'étude SGNTV-003	15
3.3.2 Données du RCP	17
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	18
3.3.4 Données issues des PAERs [Periodic Adverse Experience Report]	19
3.3.5 Données issues des PSUR	19
3.4 Modification du parcours de soins	19
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 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 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication dans l'AMM : « Tivdak est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	tisotumab vedotin (code L01FX23) TIVDAK 40 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre (CIP : 34009 551 103 2 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GENMAB A/S
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (AMM centralisée) : 28/03/2025 Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance : – 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
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 2 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 200 mg pour les patientes dont le poids est supérieur ou égal à 100 kg), toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments.
Mécanisme d'action	Le tisotumab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (CAM) dirigé contre le facteur tissulaire (FT), une protéine de surface cellulaire exprimée à des niveaux élevés sur de nombreuses tumeurs solides par rapport aux tissus normaux. Le tisotumab vedotin se lie aux cellules tumorales exprimant le FT, et entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire apoptotique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité TIVDAK (tisotumab vedotin) est en cours d'évaluation pour une prise en charge au Royaume-Unis, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie, Aux Etats-Unis, la spécialité TIVDAK (tisotumab vedotin) a obtenu le 20 septembre 2021 une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (accelerated approval) dans l'indication « recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy ». Cette autorisation a été convertie en autorisation de mise sur le marché complète par la FDA le 29 avril 2024 dans cette même indication.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 janvier 2026.

- Date d'adoption : 28 janvier 2026.
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) de l'association IMAGYN (Initiative des Maladies Atteintes de cancers GYNécologiques).
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du col de l'utérus (CCU) est une tumeur maligne développée à partir des cellules superficielles du col utérin. La majorité, environ 85 %, des cancers sont des carcinomes épidermoïdes se développant principalement au niveau de l'exocol (15 % sont des adénocarcinomes et se développent au niveau de l'endocol)¹. Le facteur de risque principal est la présence prolongée du papillomavirus (HPV) au niveau du col utérin. On estime que plus de 95 % des cas sont attribuables à l'HPV².

Il est considéré comme un « cancer évitable » grâce à deux interventions complémentaires que sont la vaccination contre le HPV (prévention primaire) et le dépistage (prévention secondaire) des lésions précancéreuses³.

La classification FIGO (fédération internationale de gynécologie-obstétrique) classe les cancers du col de l'utérus en 4 stades, allant du cancer localisé (stade I) au cancer étendu (stade IV), et des sous-classifications alphabétiques selon la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, du vagin, de la vessie et la présence de métastases⁴.

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

À un stade avancé, le cancer du col de l'utérus peut se propager au-delà du col de l'utérus (tissus environnants comme ceux du vagin/du bassin ou organes distants comme les poumons ou le foie). Les symptômes peuvent inclure des saignements vaginaux anormaux, des douleurs pelviennes, des pertes vaginales inhabituelles, et des douleurs lors des rapports sexuels. Selon les associations de patients, la qualité de vie des patientes peut être considérablement affectée par ces symptômes, la douleur chronique, la fatigue, les effets secondaires des traitements (comme la chimiothérapie et la radiothérapie), et les impacts psychologiques tels que l'anxiété et la dépression.

Près de la moitié des patientes adultes nouvellement diagnostiquées pour un cancer du col de l'utérus ont un cancer localisé de stade I, avec un taux de survie à 5 ans de plus de 90 %. Les taux de survie à 5 ans diminuent en fonction du stade au moment du diagnostic, pour atteindre 15 à 17 % en cas de maladie métastatique⁵.

Après le traitement d'un cancer du col de l'utérus au stade précoce, des métastases à distance ou des récives multiples apparaissent chez 15 à 61 % des patientes, généralement dans les 2 ans suivant

¹ Ameli. Comprendre le cancer du col de l'utérus. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/comprendre-cancer-col-uterus>

² Shin, W. et al. Comparing survival outcomes for cervical cancer based on the 2014 and 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems. Sci Rep 11, 6988 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86283-2>

³ InCA. Les cancers invasifs du col utérin en 10 points clés. Juillet 2021. Disponible sur : [Cancers invasifs du col utérin - du diagnostic au suivi](#)

⁴ Marth C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28, iv72-83. 2017

⁵ HAS, avis de Transparence de LIBTAYO du 5 avril 2023. Disponible à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20176_LIBTAYO_col_uterus_PIC_EI_AvisDef_CT20176.pdf

le premier traitement. Le pronostic de ces patientes est sombre, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 %⁵.

Épidémiologie

En 2023, Selon Santé Publique France⁶, 3159 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (CCU) ont été estimés et environ 1 117 décès ont été recensés en 2018⁷. Dans le cadre de l'évaluation épidémiologique du programme de dépistage, Santé Publique France estime que la couverture nationale du dépistage pour l'ensemble des femmes âgées de 25 à 65 ans était de 60,9% sur la période 2017-2024⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique est fonction du stade de la maladie, de l'état général de la patiente, des comorbidités associées et des facteurs pronostiques.

Au stade localisé ou localement avancé, les traitements à visée curative sont la chirurgie ainsi que la radiothérapie. Une radiochimiothérapie est envisagée en traitement adjuvant chez des patientes ayant des facteurs de risque importants (comme une marge chirurgicale étroite ou un envahissement ganglionnaire)⁴.

Au stade de cancer du col de l'utérus, récidivant ou métastatique, la prise en charge est fondée sur la chimiothérapie palliative où l'objectif est le soulagement des symptômes ainsi que l'amélioration de la qualité de vie.

En première ligne de traitement, l'ESGO European Society of Gynaecological Oncology (2023) et le NCCN National Comprehensive Cancer Network (2025) est l'association cisplatine (ou carboplatine en cas de fonction rénale altérée), paclitaxel et bevacizumab^{10,11}. L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie à base de platine est recommandé lorsque le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux/génito-urinaires importants a été soigneusement évalué et discuté avec la patiente.

Chez les patientes présentant une tumeur PD-L1 positive (score CPS ≥ 1), l'ajout de pembrolizumab à la chimiothérapie $\pm$ bevacizumab est également recommandé.

L'utilisation du topotécan (HYCAMTIN) à la place de sels de platine est envisagée lorsque la patiente n'est pas éligible à la cisplatine ou la carboplatine.

En deuxième ligne :

- pour les patientes ayant reçu une immunothérapie en première ligne (environ 90% des patientes). Différents schémas de monochimiothérapie peuvent être envisagés pour les lignes

⁶ Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention [Internet]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention>

⁷ Cancer du col de l'utérus [Internet]. [mis à jour en juillet 2024]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>

⁸ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine (1989-2018) - Les données sur les cancers [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine>

⁹ Santé Publique France : Participation au programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Année 2024 et évolution depuis 2017. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/769661/4858348?version=1>

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network®. NCCN guidelines cervical cancer version 2.2026. Disponible sur : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [consulté le 12/12/2025]

¹¹ Cibula et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. Int J Gynecol Cancer 2023;33:649–666. doi:10.1136/ijgc-2023-004429.

suivantes. Bien qu'ils n'aient pas d'AMM dans le cancer du col de l'utérus, récidivant ou métastatique, les recommandations les préconisent à partir de la 2ème ligne de traitement,

- pour les patientes n'ayant pas reçu de pembrolizumab en première ligne, population limitée aux tumeurs CPS négatives (10% des patientes environ¹²), une immunothérapie par cemiplimab (LIBTAYO) est recommandée en deuxième ligne de traitement, quel que soit le statut PD-L1.

Il est à noter que les recommandations Américaine du NCCN 2025, préconisent le pembrolizumab (hors AMM en France) chez les patientes non exposées à une immunothérapie et dont la tumeur est PD-L1 positive (CPS ≥ 1) ou présente un phénotype MSI-H/dMMR ou TMB-H, ainsi que le tisotumab vedotin en 2ème ligne et plus.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur PD-1/PD-L1				
LIBTAYO (cemiplimab) SANOFI-AVENTIS FRANCE	LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et présentant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.	05/04/2023	IMPORTANT uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et ayant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine sans que celle-ci ait été associée au pembrolizumab. INSUFFISANT dans le reste de l'indication.	ASMR III par rapport aux monochimiothérapies (pemetrexed, gemcitabine, irinotécan, topotécan et vinorelbine)

A noté qu'en raison d'un développement concomitant avec LIBTAYO (cemiplimab), une comparaison directe avec ce traitement n'était pas attendue.

Les monochimiothérapies (topotécan, vinorelbine, gemcitabine, irinotécan ou pemetrexed), même si elles ne disposent pas d'AMM dans cette indication, sont considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents car elles sont recommandées^{10,11} (sans qu'il y ait une mono chimiothérapie préférentielle) à ce stade de la maladie.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

¹² HAS, avis de Transparence de KEYTRUDA du 12 février 2025. Disponible à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21156_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT21156.pdf

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert dans le cancer du col de l'utérus, récidivant ou métastatique, et présentant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TIVDAK (tisotumab vedotin) repose sur une étude de phase III (SGNTV-003), en ouvert, comparative randomisée versus une monochimiothérapie, réalisée chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique.

Le laboratoire a également fourni une étude de comparaison indirecte ajustée (MAIC) ancrée ayant comparée le tisotumab vedotin (étude SGNTV-003) au cemiplimab (étude EMPOWER).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude SGNTV-003

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du tisotumab vedotin par rapport à une monochimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi : topotécan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan ou pemetrexed) chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique, en deuxième ou troisième ligne de traitement.

L'étude a débuté le 09/03/2021 (1er patient inclus), la dernière patiente a été incluse le 18/05/2023 et l'analyse principale a eu lieu le 24/07/2023.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- patientes âgées de 18 ans ou plus,
- atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique, de type histologique carcinome épidermoïde, adénocarcinome ou adénosquameux,
- ayant présenté une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique de référence par chimiothérapie systémique en doublet ou par un traitement à base de platine (si éligible), défini comme l'un des schémas suivants :
 - paclitaxel + cisplatine + bevacizumab + agent anti PD-1/PDL-1, ou
 - paclitaxel + carboplatine + bevacizumab + agent anti PD-1/PDL-1, ou
 - paclitaxel + topotécan/nogitécan + bevacizumab + agent anti PD-1/PDL-1.
 - Remarque : uniquement dans les cas où le bevacizumab et/ou un agent anti PD-1/PDL-1 ne constituait pas un traitement standard ou lorsque le patient n'y était pas éligible selon les standards locaux, un traitement préalable par bevacizumab et/ou anti PD-1/PDL-1 n'était pas requis.
- ayant reçu une à deux lignes de traitement systémique antérieures pour le traitement du cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique,

- n'étant pas candidates à un traitement curatif, y compris, mais sans s'y limiter, la radiothérapie ou la chirurgie d'exentération,
- ayant au moins une lésion mesurable par radiographie (Tomodensitométrie ou IRM) selon les critères RECIST 1.1,
- score ECOG 0 ou 1 avant randomisation.

On pourra noter lors de l'amendement 3 du protocole en date du 06/04/2022, l'ajout du critère d'inclusion précisant que les patients doivent être prés traités par anti PD-1/PDL-1. Néanmoins avant l'ajout de ce critère d'inclusion, les patientes traitées antérieurement par anti PD-1/PDL-1 étaient déjà éligibles.

Cet amendement a fait suite à l'avis positif du CHMP du 24/03/2022 et à l'AMM (décision CE en date du 25 avril 2022) du pembrolizumab en première ligne de traitement.

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- Histologie primaire neuroendocrine, lymphoïde, sarcomatoïde ou autre, non mentionnée dans les critères d'inclusion,
- Problèmes ou risques hémorragiques cliniquement significatifs (y compris troubles de la coagulation connus entraînant un risque accru de saignement, hémorragie alvéolaire diffuse due à une vascularite, diathèse hémorragique connue, saignement majeur actif (≥ 2 transfusions plaquettaires dans les 14 jours suivant la première dose du traitement à l'étude), traumatisme à risque accru de saignement potentiellement mortel, antécédents de traumatisme crânien grave ou de chirurgie intracrânienne dans les 8 semaines précédant l'inclusion dans l'étude, problèmes ou risques cardiovasculaires),
- Atteintes ou risques cardiovasculaires :
 - Maladie cardiaque cliniquement significative, y compris angor instable ou infarctus aigu du myocarde dans les 6 mois précédant le dépistage,
 - Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive de grade III ou IV (classification de la New York Heart Association),
 - Antécédent d'une fraction d'éjection cardiaque $<45\%$,
 - Allongement marqué de l'intervalle QT/QTc à l'inclusion (par ex. QTc >450 ms confirmé de façon répétée),
 - Bloc de branche gauche complet (QRS ≥ 120 ms avec morphologie de bloc de branche gauche) ou bloc de branche gauche incomplet,
- Antécédent de malformation artérioveineuse intracérébrale, d'anévrisme cérébral ou d'accident vasculaire cérébral (un accident ischémique transitoire survenu >1 mois avant le dépistage était autorisé),
- Maladie active de la surface oculaire ou antécédents de conjonctivite cicatricielle ou d'affections inflammatoires prédisposant à une conjonctivite cicatricielle (tels que syndrome de Wagner, kératoconjonctivite atopique, maladie auto-immune affectant les yeux), syndrome de Stevens-Johnson oculaire (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique, pemphigoïde muqueuse, greffe oculaire pénétrante,
- Antécédents connus ou actuels de cancer autre que le diagnostic d'inclusion, à l'exception des cancers ayant un risque négligeable de métastases / de décès (carcinome basocellulaire, spinocellulaire non invasif, cancer de la vessie superficiel non invasif, carcinome canalaire in situ). Les métastases cérébrales étaient autorisées en cas de traitement définitif terminé depuis plus de 8 semaines avant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude, d'absence de progression clinique ou radiologique, de corticothérapie périopératoire terminée ou en diminution progressive. Un

traitement chronique par stéroïdes était accepté à condition que la dose soit stable pendant 1 mois avant l'inclusion,

- Chirurgie majeure dans les 4 semaines, chirurgie mineure dans les 7 jours précédant la 1ère dose du traitement à l'étude, ou planifiée pendant la période de traitement,
- Neuropathie périphérique $\geq$ grade 2,
- Traitement anticancéreux antérieur avec des médicaments dérivés de la monométhyl auristatine E, radiothérapie dans les 21 jours ou chimioradiothérapie dans les 42 jours avant la 1ère dose du traitement à l'étude, traitement antérieur avec petites molécules, chimiothérapie, immunothérapie ou anticorps monoclonaux dans les 28 jours avant la 1ère dose du traitement à l'étude ou participation à une étude avec traitement actif dans les 28 jours avant la 1ère dose du traitement à l'étude.

Traitements reçus

Un total de 502 patientes a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- Groupe tisotumab vedotin (n = 253) : 2,0 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines,
- Groupe chimiothérapie (n = 249) : chimiothérapie au choix de l'investigateur, administrée par voie intraveineuse, parmi les traitements suivants (n'ayant pas d'AMM en France dans cette indication) :
 - topotécan 1 ou 1,25 mg/m² de J1 à J5, tous les 21 jours,
 - vinorelbine 30 mg/m² à J1 et J8, tous les 21 jours,
 - gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8, tous les 21 jours,
 - irinotecan 100 ou 125 mg/m² par semaine pendant 28 jours, tous les 42 jours,
 - pemetrexed 500 mg/m² à J1, tous les 21 jours.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : score ECOG (0 versus 1), traitement antérieur par bevacizumab (oui ou non), région géographique (États-Unis, Europe, autres) et traitement antérieur par anti PD-1/PDL-1 (oui ou non).

Population de l'étude

Les caractéristiques des patientes étaient similaires dans les deux groupes de traitements. L'âge médian des patientes était de 50,0 ans. Plus de 40% des patients ont été inclus dans des centres en Europe, plus de 30% dans des centres en Asie et 6,0% dans des centres aux États-Unis. La majorité des patients inclus étaient en bon état général : 54,4% avaient un score ECOG de 0 et 45,6% un score ECOG de 1. La majorité des patientes étaient atteintes d'une maladie récurrente (89,8%).

Tous les sujets avaient reçu un traitement systémique préalable conformément aux critères d'inclusion : 308 sujets (61,4 %) n'avaient reçu qu'un seul traitement préalable avant leur inclusion dans l'étude et 193 sujets (38,4 %) avaient reçu deux traitements préalables avant leur inclusion.

L'administration préalable de bevacizumab dans le cadre d'un traitement de 1L et/ou 2L a été rapportée chez 321 sujets (63,9 %).

Au total, 302 sujets (60,2 %) avaient reçu du bevacizumab en association avec une chimiothérapie en doublet (paclitaxel + cisplatine, paclitaxel + carboplatine ou paclitaxel + topotécan) en tant que traitement de première ligne.

Au total, 138 sujets (27,5 %) avaient déjà été traités par un agent anti PD-1/PDL-1.

Tableau 2 : caractéristiques des patientes à l'inclusion (SGNTV-003, ITT, cut-off 24/07/2023)

Caractéristiques	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chimiothérapie (N = 249)	Total (N=502)
Age, années, n (%)			
Moyenne (ET)	51,9 (11,8)	51,0 (11,6)	51,4 (11,7)
Médiane	51,0	50,0	50,0
< 65 ans	211 (83,4)	208 (83,5)	419 (83,5)
≥ 65 ans	42 (16,6)	41 (16,5)	83 (16,5)
Statut de performance PS ECOG, n (%)			
0	137 (54,2)	136 (54,6)	273 (54,4)
1	116 (45,8)	113 (45,4)	229 (45,6)
Région géographique, n (%)			
US	16 (6,3)	14 (5,6)	30 (6,0)
Europe	106 (41,9)	104 (41,8)	210 (41,8)
Asie	85 (33,6)	88 (35,3)	173 (34,5)
Autre	46 (18,2)	43 (17,3)	89 (17,7)
Type histologique			
Carcinome épidermoïde	160 (63,2)	157 (63,1)	317 (63,1)
Adénocarcinome	85 (33,6)	75 (30,1)	160 (31,9)
Carcinome Adenosquameux	8 (3,2)	17 (6,8)	25 (5,0)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)			
Récurrent	27 (10,7)	24 (9,6)	51 (10,2)
Métastatique	226 (89,3)	225 (90,4)	451 (89,8)
Patientes ayant reçu du bevacizumab comme traitement antérieur, n (%)			
Oui	164 (64,8)	157 (63,1)	321 (63,9)
Non	89 (35,2)	92 (36,9)	181 (36,1)
Patientes ayant reçu un anti PD-1/PDL-1 comme traitement antérieur, n (%)¹³			
Oui	71 (28,1)	67 (26,9)	138 (27,5)
Non	182 (71,9)	182 (73,1)	364 (72,5)

Critères de jugement

Le critère principal de l'étude était la survie globale (SG) évaluée par l'investigateur, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse principale de la survie globale a été réalisée en intention de traiter (ITT).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la survie sans progression (SSP) dans la population ITT(définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de la 1ère progression documentée de la maladie, évaluée par l'investigateur selon les critères

¹³ Il est à noter que le recrutement des sujets précédemment traités par anti PD-1/PDL-1 a été rendu obligatoire lors de l'amendement n° 3 du protocole afin de prendre en compte le changement de stratégie thérapeutique.

RECIST 1.1, ou la date de décès toutes causes) et le **taux de réponse objective (TRO) dans la population ITT** (défini comme la proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale soit une réponse complète soit une réponse partielle, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1).

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

Analyses statistiques

Une analyse intermédiaire (AI) suivie d'une analyse finale (AF) pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective basées sur la population ITT étaient planifiées.

Le plan d'analyse statistique prévoyait, pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale, une approche hiérarchique avec tests séquentiels prédéfinie (dans l'ordre suivant : SG, SSP, puis TRG) visant à contrôler le risque global d'erreur de type I.

L'analyse intermédiaire était planifiée sur la base d'approximativement 252 événements de SG et 413 de SSP. Elle a eu lieu le 24/07/2023.

L'analyse finale était planifiée sur la base d'approximativement 336 événements de SG et 457 de SSP.

Pour la SG, la méthode de Lan-DeMets avec la fonction de O'Brien-Fleming a été utilisée, avec des seuils bilatéraux de 0,019 pour l'analyse intermédiaire et 0,044 pour l'analyse finale.

Pour la SSP, la méthode de Lan-DeMets avec la fonction de Pocock a été appliquée, avec des seuils bilatéraux de 0,047 pour l'analyse intermédiaire et 0,025 pour l'analyse finale.

Les seuils de signification appliqués pour chaque critère étaient ajustés en fonction du nombre d'événements observés au moment de l'AI ou de l'AF, selon la fonction de répartition associée à chaque critère.

Une analyse de suivi de la survie globale, à visée exploratoire et non prévue au protocole, a été réalisée à la demande de l'EMA au cut-off du 16/01/2024.

Résultats sur le critère de jugement principal

➔ Effectifs à la date d'analyse (24/07/2023)

A la date de l'analyse intermédiaire, devenue analyse finale du 24/07/2023, 452 patients (90,0%) de la population ITT avaient arrêté le traitement : 229 (90,5%) dans le groupe tisotumab vedotin et 223 (89,6%) dans le groupe contrôle.

En date du 24/07/2023, 37 patients (7,4%) de l'étude étaient encore sous traitement : 21 (8,3%) dans le groupe tisotumab vedotin et 16 (6,4%) dans le groupe contrôle.

La principale raison de l'arrêt des traitements était la progression de la maladie pour 370 (73,7%) patients (177 (70,0%) dans le groupe traitement et 193 (77,5%) dans le groupe contrôle), puis la survenue d'un événement indésirable pour 49 patients (9,8%) (respectivement 40 (15,8%) et 9 (3,6%)).

➔ Résultats sur la survie globale (SG) dans la population ITT à la date du 24/07/2023

A la date du 24/07/2023, après un suivi médian de 10,8 mois, un total de 263 décès a été recensé, dont 123 (48,6 %) dans le groupe traitement et 140 (56,2%) dans le groupe contrôle.

Le tisotumab vedotin a démontré sa supériorité par rapport au groupe contrôle (monochimiothérapie au choix de l'investigateur) sur la survie globale. La médiane de survie globale a été de 11,5 mois

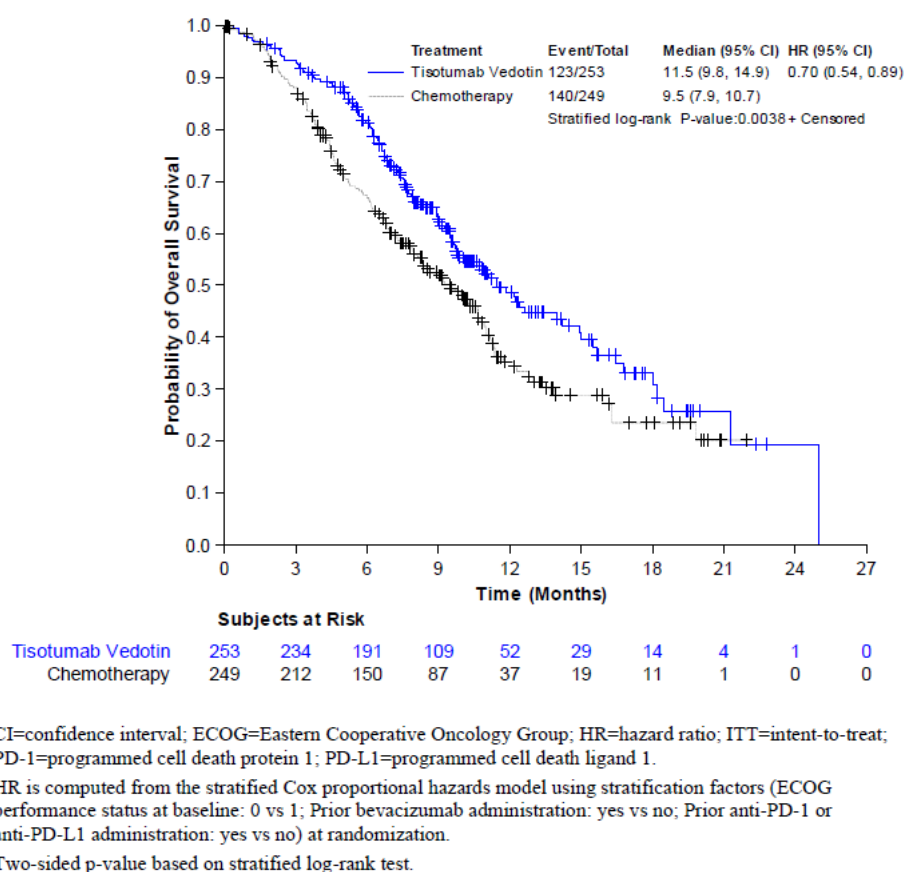
(IC95% [9,8 ; 14,9]) dans le groupe traitement versus 9,5 mois (IC95% [7,9 ; 10,7]) dans le groupe contrôle (HR = 0,70, IC95% = [0,54 ; 0,89] et p = 0,0038, inférieure au seuil prédéfini de 0,019).

Le taux de survie globale estimé à 6 mois a été de 81,4 % (IC95% [75,9 ; 85,7]) dans le groupe traitement versus 66,9 % (IC95% [60,5 ; 72,5]) dans le groupe contrôle. A 12 mois, les taux de survie ont été respectivement de 48,7% (IC95% [41,0 ; 55,8]) et 35,3 % (IC95%, [28,0 ; 42,7]).

L'analyse intermédiaire est devenue l'analyse principale de la SG.

Par ailleurs, une analyse de suivi de la survie globale, à visée exploratoire et non prévue au protocole, a été réalisée à la demande de l'EMA au cut-off du 16/01/2024. Elle a suggéré un HR de 0,79 (IC95% = [0,63 ; 0,97]).

Figure 1 : Résultats de la survie globale dans l'étude SGNTV-003 - analyse du 24/07/2023 - population ITT



➔ Résultats sur la survie globale dans le sous-groupe de patientes ayant reçu un anti PD-1/PDL-1 à la date du 23/07/2023

A la date du 24/07/2023, chez les 138 (27,5%) patientes précédemment traitées par un anti PD-1/PDL-1 (71 (28,1%) dans le groupe traitement et 67 (26,9%) dans le groupe contrôle), les nombre de décès a été comparable (respectivement 42 et 41) (HR = 0,72, IC95%, [0,46 ; 1,14]).

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

➔ Survie sans progression

A la date du 24/07/2023, dans la population ITT, il y a eu un total de 392 événements de survie sans progression dont 198 (78,3%) dans le groupe traitement et 194 (77,9%) dans le groupe contrôle.

La SSP médiane a été de 4,2 mois (IC95% [4,0 ; 4,44]) dans le groupe tisotumab vedotin versus 2,9 mois (IC95% [2,6 ; 3,1]) dans le groupe chimiothérapie avec HR stratifié = 0,67 [IC95% [0,54 ; 0,82], $p < 0,0001$).

➔ Taux de réponse objective

A la date du 24/07/2023, dans la population ITT, le taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) a été de 17,8% dans le groupe tisotumab vedotin et de 5,2% dans le groupe chimiothérapie avec un OR stratifié : 4,0 ; IC95% [2,1 ; 7,6], $p < 0,0001$).

Il y a eu 6 réponses complètes (2,4%) dans le groupe traitement, 0 dans le groupe contrôle, 39 (15,4%) réponses partielles dans le groupe traitement et 13 (5,2%) dans le groupe contrôle.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SGNTV-003 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EORTC QLQ-C30, QLQ-CX24, du score EQ-5D-5L et de l'échelle visuelle analogique EQ VAS. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Données issues de la comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni une étude de comparaison indirecte ajustée (MAIC) ancrée ayant comparée le tisotumab vedotin (étude SGNTV-003) par rapport au cemiplimab (étude EMPOWER) qui a fait l'objet d'un développement concomitant

Cette étude avait pour objectif de comparer de façon indirecte l'efficacité du tisotumab vedotin à celle du cemiplimab, en traitement de deuxième ligne ou plus du cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique chez des patientes n'ayant pas reçu d'immunothérapie par pembrolizumab en première ligne de traitement.

Il n'y a pas eu de planification de cette étude a priori (pas de mention d'un protocole ou d'un SAP). Les données individuelles des patients (IPD) issues de l'essai SGNTV-003 ont été utilisées pour le tisotumab vedotin et des données agrégées publiées issues de l'essai EMPOWER-Cervical 1 ont été utilisées pour le cemiplimab.

Les traitements comparateurs ont été les mêmes dans les deux essais. Bien que laissées au choix de l'investigateur, les proportions de chacun étaient assez proches, ce qui permet de valider l'ancrage. Les variables incluses dans le score de propension utilisé pour la MAIC étaient toutes les caractéristiques basales disponibles dans les essais, à l'exception de l'ethnie (fortement corrélée à la région) et du traitement antérieur par paclitaxel (non faisable). L'analyse principale a été réalisée chez les patientes n'ayant pas reçu d'anti PD-1/PDL-1 antérieurement, ce qui correspond à l'indication du cemiplimab mais est peu courant (environ 10% des patientes) et pertinent dans la pratique actuelle.

Après appariement, les groupes semblaient équilibrés sur la plupart des caractéristiques, mais les différences moyennes standardisées après appariement n'étaient pas rapportées. La taille effective de l'échantillon était de 110 patientes dans le groupe traitement (pour un effectif initial $N=181$) et de 92 dans le groupe cemiplimab ($N=181$), ce qui traduit les différences entre les populations des essais, et par ailleurs occasionne une perte de puissance.

A noter qu'aucun bénéfice clinique (en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse objectif) du tisotumab vedotin n'a pas été mis en évidence par rapport au cemiplimab.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique, le tisotumab vedotin présente un bénéfice significatif mais modeste sur la survie globale par rapport aux monochimiothérapies considérées comme CCP, dans un essai contrôlé randomisé qui semble bien conduit. A noter dans cet essai que seulement 28% des patientes étaient traitées par anti PD-1/PD-L1, ce qui est nettement inférieur à la pratique actuelle.

Pour cette raison, les résultats de la MAIC fournie, qui compare le tisotumab vedotin au cemiplimab semblent peu utiles à la décision puisque celui-ci n'est un comparateur cliniquement pertinent que pour la faible proportion de patientes n'ayant pas reçu d'anti PD-1/PDL-1 antérieurement. Par ailleurs on peut supposer que, parmi ces patientes, une majorité n'exprime pas ou peu PD-L1, sous-groupe dans lequel l'efficacité du cemiplimab semble moins bonne.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude SGNTV-003

A la date du 24/07/2023, la durée médiane d'exposition au tisotumab vedotin dans l'étude a été de 3,65 mois (de 0,4 à 18,9) et celle pour la chimiothérapie de 2,76 mois (de 0,1 à 20,9).

Événements indésirables les plus fréquents

Les événements indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 20\%$ de patients) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : EI rapportés chez $\geq 10\%$ des patientes

Termes préférés	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chimiothérapie (N=239) n (%)
Patientes présentant au moins un EI, n (%)	246 (98,4%)	237 (99,2%)
Nausées	83 (33,2%)	96 (40,2%)
Conjonctivite	78 (31,2%)	1 (0,4%)
Neuropathie sensorielle périphérique	71 (28,4%)	6 (2,5%)
Épistaxis	65 (26,0%)	6 (2,5%)
Constipation	62 (24,8%)	39 (16,3%)
Alopécie	61 (24,4%)	7 (2,9%)
Diminution de l'appétit	59 (23,6%)	42 (17,6%)
Anémie	58 (23,2%)	125 (52,3%)
Diarrhée	54 (21,6%)	36 (15,1%)
Vomissements	44 (17,6%)	44 (18,4%)
Pyrexie	42 (16,8%)	50 (20,9%)
Asthénie	40 (16,0%)	38 (15,9%)
Kératite	39 (15,6%)	0
Douleur abdominale	34 (13,6%)	23 (9,6%)
Sécheresse oculaire	33 (13,2%)	1 (0,4%)
Infection urinaire	33 (13,2%)	38 (15,9%)
Fatigue	32 (12,8%)	39 (16,3%)

Prurit	25 (10,0%)	7 (2,9%)
Hémorragie vaginale	25 (10,0%)	13 (5,4%)
Augmentation des ALAT	18 (7,2%)	26 (10,9%)
Augmentation des ASAT	17 (6,8%)	27 (11,3%)
Neutropénie	17 (6,8%)	54 (22,6%)
Œdème périphérique	9 (3,6%)	30 (12,6%)

Événements de grades ≥ 3

Des EI de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 130 patientes (52,0%) dans le groupe tisotumab vedotin et chez 149 patientes (62,3%) dans le groupe chimiothérapie.

Les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents dans le groupe tisotumab vedotin comprenaient une anémie (8,4%), une infection des voies urinaires (4,4%), une douleur abdominale (4,0%), une fatigue et une neutropénie (3,6% chacune) neuropathie sensorielle périphérique (2,8 %), une occlusion de l'intestin grêle (2,4 %), une asthénie, une kératite, un sepsis (2,0 % chacun) une augmentation des ALAT une hypertension, une hypokaliémie (1,6 % chacune), une lésion rénale aiguë (1,2 %), une hydronéphrose, une neutropénie fébrile (0,8 % chacune), une hypophosphatémie et des nausées (0,4 % chacune).

Dans le groupe chimiothérapie, les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents ont été une anémie (27,6%), une neutropénie (13,4%), une infection urinaire (7,1%) et une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (4,6%), une fatigue (4,2 %), une neutropénie fébrile (3,8 %), une leucopénie (2,9 %), une hydronéphrose (2,5 %), une asthénie, une augmentation des ALAT, une diminution des plaquettes, une hypertension, une hypokaliémie, une hypophosphatémie, une lésion rénale aiguë, des nausées, une thrombopénie et œdèmes périphériques (2,1 % chacune), des douleurs abdominales (1,7 %), un sepsis (0,8 %) et une occlusion de l'intestin grêle (0,4 %).

Événements indésirables graves (EIG)

Des EIG apparus en cours de traitement ont été rapportés chez 82 patientes (32,8%) dans le groupe tisotumab vedotin et chez 94 patientes (39,3%) dans le groupe chimiothérapie.

Dans le groupe tisotumab vedotin, les EI graves les plus fréquents ont été une infection urinaire (4,0 %), une occlusion intestinale grêle (2,4 %), une douleur abdominale et un sepsis (2,0 % chacun), une fièvre et une hémorragie vaginale (1,6 % chacune), des vomissements (1,6 %), une lésion rénale aiguë, une constipation, une fatigue, une hyponatrémie et une douleur pelvienne (1,2 % chacune), ainsi qu'une anémie, une hydronéphrose, une neutropénie et une pneumonie (0,8 % chacune), une neutropénie fébrile et une pyélonéphrite (0,4 % chacune).

Dans le groupe chimiothérapie, les EI graves les plus fréquents ont été une infection urinaire (7,1 %), une anémie (4,2 %), une neutropénie fébrile (3,3 %), une hydronéphrose (2,9 %), une douleur abdominale, une fièvre, une fatigue et une pancytopénie (1,7 % chacune), une hémorragie vaginale, une pneumonie, une pyélonéphrite, un COVID-19 et des nausées (1,3 % chacun), ainsi qu'une occlusion intestinale grêle et un sepsis (0,8 % chacun).

Décès

Des EI ayant entraîné le décès ont été rapportés chez 4 patientes (1,6%) du groupe tisotumab vedotin et 5 patientes (2,1%) du groupe chimiothérapie.

Dans le groupe tisotumab vedotin, 1,6 % des patientes ont présenté un EI ayant entraîné le décès jugé lié au traitement. Les causes rapportées ont été une lésion rénale aiguë, une pneumonie, un sepsis et un syndrome de Stevens-Johnson (0,4 % chacun).

Dans le groupe chimiothérapie, 2,1 % des patientes ont présenté un EI ayant entraîné le décès jugé lié au traitement. Les causes rapportées ont été une pneumonie, un COVID-19, une pancytopenie, une insuffisance respiratoire et un choc septique (0,4 % chacune).

Evénements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Dans le groupe tisotumab vedotin, 14,8 % des patientes ont présenté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les plus fréquents ont été une neuropathie sensorielle périphérique (3,6 %) et une kératite (2,4 %), suivis d'une conjonctivite (1,2 %). D'autres EI rapportés chez 0,8 % des malades chacun incluent un syndrome de Stevens-Johnson et un symblepharon. Plusieurs EI ont été observés chacun chez 0,4 % des malades : douleur abdominale, lésion rénale aiguë, asthénie, cicatrice conjonctivale, dégénérescence cornéenne, trouble de la marche, hypertransaminasémie, faiblesse musculaire, névralgie, neurotoxicité, neuropathie sensorimotrice périphérique, pneumonie, éruption maculaire, sepsis, kératite ulcéreuse.

Dans le groupe chimiothérapie, 3,8 % des patientes ont présenté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les EI rapportés chacun chez 0,4 % des patientes incluent une douleur cancéreuse, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, une fatigue, une aplasie fébrile de la moelle osseuse, une perforation du gros intestin, une pancytopenie, un choc septique et une thrombocytopénie.

Evénements indésirables d'intérêts particuliers

Trois catégories d'EI ont été identifiées comme des EI d'intérêt particulier en relation avec le traitement par le tisotumab vedotin :

- les événements oculaires, le tisotumab vedotin se liant à la conjonctive et à la cornée humaines,
- la neuropathie périphérique, qui est un EI connu des ADC contenant du MMAE,
- et l'hémorragie, due à la liaison du tisotumab vedotin au facteur tissulaire (TF), impliqué dans la cascade de la coagulation.

3.3.2 Données du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) étaient la neuropathie périphérique (39 %), la nausée (37 %), l'épistaxis (33 %), la conjonctivite (32 %), l'alopécie (31 %), l'anémie (27 %) et la diarrhée (25 %).

Des effets indésirables sévères (de grade 3 ou supérieur) se sont produits chez 56 % des patientes. Les effets indésirables sévères les plus fréquents (≥ 2 %) étaient l'anémie (10 %), la neuropathie périphérique (6 %), la fatigue (5 %), la douleur abdominale (3 %), la neutropénie (3 %), le vomissement (2 %), l'asthénie (2 %) et la diarrhée (2 %).

Des effets indésirables graves se sont produits chez 37 % des patientes. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) étaient la douleur abdominale (2 %), la constipation (2 %), la fièvre (2 %), la neuropathie périphérique (2 %) et le vomissement (2 %). Des effets indésirables mortels se sont produits chez 2 % des patients.

Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 15 % des patientes recevant du tisotumab vedotin ; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement (≥ 2 %) étaient la neuropathie périphérique (7 %), la conjonctivite (2 %) et la kératite (2 %).

Des effets indésirables ayant entraîné une interruption du traitement ont été rapportés chez 37 % des patientes ; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption du traitement (≥ 2 %) étaient la conjonctivite (6 %), la neuropathie périphérique (6 %) et la kératite (3 %).

Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose ont été observés chez 25 % des patientes ; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose (≥ 2 %) étaient la neuropathie périphérique (6 %), la conjonctivite (5 %) et la kératite (3 %).

Des EI d'intérêt particulier sont décrits dans le RCP, notamment :

Effets indésirables oculaires

Des effets indésirables oculaires ont été observés chez 55 % des 425 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus traitées par tisotumab vedotin dans les études cliniques. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents étaient la conjonctivite (32 %), la sécheresse oculaire (17 %), la kératite (12 %) et la blépharite (5 %). Des effets indésirables oculaires de grade 3 se sont produits chez 3 % des patientes. Des cas de kératite ulcéraire de grade 3 ont été rapportés chez 1,2 % des patientes. Des effets indésirables oculaires de grade 4 ont été observés chez 0,2 % des patientes, notamment des cas de kératite ulcéraire.

Le délai médian d'apparition du premier événement d'effet indésirable oculaire tous grades confondus était de 1,2 mois (intervalle : 0 à 17,1).

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique est survenue chez 39 % des 425 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus traitées par tisotumab vedotin dans les études cliniques ; 6 % étaient de grade 3. Les événements de neuropathie périphérique les plus fréquents tous grades confondus étaient la neuropathie périphérique sensitive (23 %), la neuropathie périphérique (5 %), la paresthésie (4 %), la neuropathie sensitivomotrice périphérique (3 %) et la faiblesse musculaire (3 %).

Le délai médian d'apparition du premier événement de neuropathie périphérique tous grades confondus était de 2,4 mois (intervalle : 0 à 11,3).

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

Le résumé des risques du PGR de TIVDAK (tisotumab vedotin) (version 1.0, 29/01/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Toxicité oculaire sévère – Neuropathie périphérique – Réactions cutanées sévères / Syndrome de Stevens-Johnson
Risques importants potentiels	– Allongement de l'intervalle QT
Informations manquantes	– Tolérance à long terme

3.3.4 Données issues des PAERs [Periodic Adverse Experience Report]

Douze rapports périodiques des effets indésirables [Periodic Adverse Experience Report (PAER)] trimestriels ont été fournis, couvrant la période du 20 septembre 2021 (date de commercialisation aux Etats-Unis) au 19 septembre 2024.

Les conclusions des rapports ont été : « La nature et la fréquence des déclarations d'effets indésirables présentées dans le présent rapport sont cohérentes avec le profil de sécurité établi du produit. Aucune nouvelle donnée de sécurité ni aucun signal de sécurité ou tendance atypique n'a été identifié(e) susceptible de modifier le rapport bénéfice/risque de TIVDAK (tisotumab vedotin-tftv). Les données disponibles n'indiquent pas de modification de l'incidence des effets indésirables. En conséquence, aucune mise à jour de l'information produit actuellement approuvée n'est requise à ce stade. ».

3.3.5 Données issues des PSUR

Sans objet.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT06952660	Etude prospective monobras de phase IV, visant à caractériser les EI oculaires en pratique clinique, chez les patientes atteintes d'un cancer du col utérin récurrent ou métastatique traitées par tisotumab vedotin aux Etats-Unis.	2028/2029

4. Discussion

Il s'agit de la demande d'inscription aux collectivités de la spécialité TIVDAK (tisotumab vedotin) 40 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans le cadre de son indication obtenue le 28/02/2025 : « Tivdak est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique ».

Cette demande repose sur les données d'une étude de phase III (SGNTV-003) randomisée, en ouvert, réalisée chez 502 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de survie globale de TIVDAK versus une monochimiothérapie.

Les caractéristiques des patientes étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patientes était de 50,0 ans. Plus de 40% des patientes ont été inclus dans des centres en Europe, plus de 30% dans des centres en Asie et 6,0% dans des centres aux États-Unis. La majorité

des patientes incluses étaient en bon état général : 54,4% avaient un score ECOG de 0 et 45,6% un score ECOG de 1. La majorité des patientes étaient atteintes d'une maladie récurrente (89,8%).

Tous les sujets avaient reçu un traitement systémique (308 patientes (61,4 %) n'avaient reçu qu'un seul traitement avant leur inclusion dans l'étude et 193 patientes (38,4 %) avaient reçu deux traitements avant leur inclusion).

L'administration préalable de bevacizumab dans le cadre d'un traitement de 1L et/ou 2L a été rapportée chez 321 sujets (63,9 %) et 302 sujets (60,2 %) avaient reçu du bevacizumab en association avec une chimiothérapie en doublet (paclitaxel + cisplatine, paclitaxel + carboplatine ou paclitaxel + topotécan) en tant que traitement de première ligne. Et 138 sujets (27,5 %) avaient déjà été traités par un agent anti PD-1/PDL-1.

Après un suivi médian de 10,8 mois TIVDAK (tisotumab vedotin) a démontré sa supériorité par rapport à une monochimiothérapie en termes de :

- survie globale (SG) : la médiane de survie globale a été de 11,5 mois dans le groupe traitement versus 9,5 mois dans le groupe contrôle (HR = 0,70, IC95% = [0,54 ; 0,89] et p = 0,0038),
- survie sans progression (SSP) : la médiane a été de 4,2 mois dans le groupe tisotumab vedotin versus 2,9 mois dans le groupe monochimiothérapie avec un HR stratifié = 0,67 [IC95% [0,54 ; 0,82], p < 0,0001),
- taux de réponse objective : un OR stratifié : 4,0 ; IC95% [2,1 ; 7,6], p < 0,0001) avec 17,8% de réponses complètes (2,4%) + réponses partielles (15,4%) contre 5,2% de réponses partielles,

Et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu du statut exploratoire de ce critère,
- la réalisation de l'étude en ouvert entraînant un risque de biais d'évaluation et de suivi,
- le surcroît de toxicité par rapport aux monochimiothérapies, notamment en ce qui concerne les conjonctivites (31,2% contre 0,4%), les neuropathies sensorielles périphériques (28,4% contre 2,5%) et les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (14,8% contre 3,8%),
- le nombre restreint de patientes dans l'étude SGNTV-003 (environ 27%) ayant reçu précédemment un traitement anti PD-1/PDL-1 par rapport à la stratégie actuelle qui préconise l'immunothérapie dès la première ligne (AMM du pembrolizumab dans cette extension d'indication datant du 21/10/2024) soulevant ainsi un problème de transposabilité des résultats de l'essai à la pratique actuelle.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de TIVDAK (tisotumab vedotin) sur la morbi-mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique par rapport aux monochimiothérapies (topotécan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan et permetrexed). Toutefois l'impact supplémentaire 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

TIVDAK (tisotumab vedotin) est un traitement à partir de la deuxième ligne dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Les comparateurs cliniquement pertinents sont et les monochimiothérapies (pemetrexed, gemcitabine, irinotécan, topotécan et vinorelbine) et le cémiplimab uniquement pour les patientes n'ayant pas reçu une immunothérapie au préalable.

Les monochimiothérapies ne disposent pas d'AMM dans ce contexte mais sont recommandées par les sociétés savantes.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement à partir de la deuxième ligne chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et ayant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (survie sans progression et survie globale) ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
 - de l'absence d'impact sur le parcours de soins et de vie ;

TIVDAK (tisotumab vedotin) 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 TIVDAK 40 mg (tisotumab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion, est important en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription de TIVDAK 40 mg (tisotumab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités remboursables sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte de la supériorité du tisotumab vedotin par rapport à une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur, dans le traitement chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique, en deuxième ou troisième ligne de traitement ayant progressé ou récidivé après un traitement par sels de platine ± bévacizumab ± pembrolizumab, en termes de :
 - survie globale (SG) avec un HR = 0,70, IC95% = [0,54 ; 0,89],
 - survie sans progression (SSP) avec un HR = 0,67, [IC95% [0,54 ; 0,82],

et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,
- des limites en termes de transposabilité des résultats du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique (intégration de l'immunothérapie dès la première ligne),
- le profil de tolérance jugé acceptable par rapport aux monochimiothérapies mais marqué par un surcroît de toxicité notamment en ce qui concerne les conjonctivites (31,2% contre 0,4%), les neuropathies sensorielles périphériques (28,4% contre 2,5%) et les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (14,8% contre 3,8%),

la Commission considère que TIVDAK 40 mg (tisotumab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux monochimiothérapies dans la prise en charge des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique.

5.5 Population cible

La population cible de TIVDAK (tisotumab vedotin) dans cette indication correspond aux patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, récidivant ou métastatique et présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique.

L'incidence du cancer de col de l'utérus en France a été estimée en 2023 à 3 159 cas⁶.

Environ la moitié (52,3%) des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus est diagnostiquée à un stade précoce de la maladie (stade I) (environ 1652 patientes) ; les tumeurs du col de l'utérus aux stades II et III représentent respectivement 28,2% (environ 891 patientes) et 12,1% des cas (environ

383 patientes), et celles au stade IV (IVA et IVB) comptent pour 7,4% des cas (soit environ 234 patientes)¹⁴.

Le taux de récurrence est de l'ordre de 10 à 15% pour le stade I, environ 25% pour le stade II, environ 2/3 pour le stade III et la totalité du stade IVA¹⁵. Ainsi, la sous-population de patientes avec une maladie récidivante peut être estimée à 807 patientes par an en première ligne de traitement.

La sous-population de patientes diagnostiquées d'emblée avec un cancer du col de l'utérus métastatique (IVB) est estimée à 3,5%, ce qui correspond à une estimation de 111 patientes.

La sous-population de patientes avec une maladie récidivante ou métastatique est donc estimée à 918 patientes par an en première ligne de traitement.

Selon les données de l'étude KEYNOTE-826, 88,8% des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique présenteraient un score CPS ≥ 1 ¹² et pourraient être éligibles à un traitement par pembrolizumab en première ligne, soit 815 patientes. Les patientes ayant un score CPS <1 , soit 103 patientes environ, ne sont pas éligibles à un traitement par pembrolizumab mais pourraient être éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine +/-bevacizumab en première ligne.

Selon cette même étude, un peu plus de la moitié (54,4%) des patientes ayant un score CPS ≥ 1 progressent ou décèdent dans l'année sous pembrolizumab et les deux tiers des patientes sous chimiothérapie (66,3%) décèdent dans l'année sous chimiothérapie¹⁶. La population susceptible de recevoir un traitement de deuxième ligne serait donc de 511 patientes.

La population cible est estimée à 511 patientes par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁴ HAS. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. Juillet 2010

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab). 14/09/2022

¹⁶ Dans l'étude KEYNOTE-826, le taux de SSP à 1 an dans le groupe pembrolizumab, était de 45,6% chez les patientes ayant un score CPS ≥ 1 et de 33,7% dans le groupe placebo+chimiothérapie+/-bevacizumab