

Décision n°2024.0096/DC/SEM du 4 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité BALVERSA (erdafitinib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 4 avril 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN-CILAG pour la spécialité BALVERSA (erdafitinib), reçue le 6 novembre 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 27 novembre 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 3 janvier, 22 février et 15 mars 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 15 février, 4 mars et 20 mars 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 26 mars 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 mars 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **BALVERSA (erdafitinib)**, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) dans le cadre d'un traitement localement avancé non résécable ou métastatique. »

Le laboratoire JANSSEN-CILAG a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le nombre de patients souffrant d'un carcinome urothélial au stade avancé, et traité par une troisième ligne de traitement est estimé à environ 3 334 par an. En outre, l'incidence des altérations génétiques du FGFR3 dans le cancer urothélial métastatique est d'environ 20%, ce qui représente environ 667 patients par an. Le cancer urothélial engage le pronostic vital, avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique. Il s'agit d'une maladie invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients.

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin) est recommandée au même stade de la stratégie thérapeutique (en troisième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine, et anti PD-1 ou un anti PD-L1 chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique). La spécialité PADCEV (enfortumab vedotin) est disponible et prise en charge dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce depuis le 16 juin 2022. Elle dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de BALVERSA (erdafitinib), dans un contexte où l'on ne dispose pas d'étude clinique ayant comparé BALVERSA (erdafitinib) et PADCEV (enfortumab vedotin), qui ne permet pas de distinguer ces deux médicaments tant sur l'efficacité que sur la tolérance ou sur la qualité de vie. En revanche, la CT a considéré que pour les patients qui seraient en échec de PADCEV (enfortumab vedotin), il n'existe pas de traitement approprié.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans l'indication considérée au regard de l'existence d'un traitement approprié. En revanche, elle ne peut pas être différée pour les patients adultes atteints d'un CU localement avancé non résecable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du PD-1 ou un inhibiteur du PD-L1, et après échec de PADCEV (enfortumab vedotin), puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard de l'existence d'un traitement approprié, PADCEV (enfortumab vedotin), et au regard de l'étude de phase III THOR comparant BALVERSA (erdafitinib) à la chimiothérapie alors qu'il ne s'agit plus du traitement recommandé et que la prise en charge par chimiothérapie à ce stade de la stratégie thérapeutique est devenue obsolète. Par ailleurs, il s'agit d'une étude en ouvert dont les critères de jugement n'ont pas été évalués par un comité d'évaluation indépendant
En revanche, BALVERSA (erdafitinib) est présumé innovant pour les patients dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du PD-1 ou un inhibiteur du PD-L1, et après échec de PADCEV (enfortumab vedotin) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge pouvant apporter un changement substantiel aux patients dans l'indication retenue pour l'accès précoce selon avis d'expert. Aucune donnée clinique n'est disponible pour préciser l'apport thérapeutique de BALVERSA (erdafitinib) dans ce périmètre de prise en charge.

Le collège partage l'appréciation portée par la CT sur l'ensemble des points hormis celui conduisant à présumer du caractère innovant pour les patients qui seraient en échec après PADCEV (enfortumab vedotin).

En effet, le collège considère que BALVERSA (erdafitinib) ne peut pas être présumé innovant pour les patients ayant progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du PD-1 ou un inhibiteur du PD-L1, et après échec de PADCEV (enfortumab), dans la mesure où aucune donnée clinique ne vient étayer cette présomption. Le collège souligne par ailleurs l'importante toxicité oculaire de BALVERSA (erdafitinib) et considère qu'en l'absence de données cliniques à ce stade de la stratégie thérapeutique, l'éventuel apport thérapeutique de BALVERSA (erdafitinib) ne saurait être précisé.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

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

Fait le 4 avril 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

erdafitinib

BALVERSA 3mg, 4mg, 5mg

Comprimés pelliculés

Accès précoce pré-AMM

Projet d'avis - 27 mars 2024

- Carcinome urothélial
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (CU) localement avancé non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement 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 après échec de PADCEV (enfortumab vedotin) »

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

La spécialité **BALVERSA (erdafitinib)** est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que 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.

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare car le nombre de patients en troisième ligne du carcinome urothélial au stade avancé est estimée à environ 3 334 patients par an et l'incidence des altérations des gènes FGFR3 dans le cancer urothélial métastatique est d'environ 20% soit environ 667 patients par an.

Dans l'indication retenue par la CT pour l'accès précoce, il n'existe pas de traitement approprié.


Dans l'indication retenue par la CT pour l'accès précoce, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

BALVERSA 3 mg, 4 mg et 5 mg (erdafitinib), comprimés pelliculés dans l'indication retenue par la CT (après échec de PADCEV), est susceptible d'être innovant car c'est une nouvelle modalité de prise en charge pouvant apporter un changement substantiel aux patients dans l'indication retenue pour l'accès précoce selon avis d'expert.

Aucune donnée clinique n'est disponible pour préciser l'apport thérapeutique de BALVERSA (erdafitinib) dans ce périmètre de prise en charge.

Sommaire

1. Contexte	3
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	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude THOR (BLC3001)	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues du PBRER	14
3.3.2 Etude THOR – analyse intermédiaire (gel de base du 15/01/2023)	14
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	15
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	19
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	19
5.2 Absence de traitement approprié	20
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	20
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
5.5 Recommandations	21
6. Annexes	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication sollicitée par le laboratoire : « traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) dans le cadre d'un traitement localement avancé non résécable ou métastatique »</p> <p>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication sollicitée par le laboratoire (date : 26/03/2024).</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>erdafitinib (L01EN01)</p> <p>BALVERSA 3 mg comprimés pelliculés</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte contenant 1 flacon de 56 comprimés pelliculés – Boîte contenant 1 flacon de 84 comprimés pelliculés <p>BALVERSA 4 mg comprimés pelliculés</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte contenant 1 flacon de 56 comprimés pelliculés – Boîte contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés <p>BALVERSA 5 mg, comprimés pelliculés</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés
Laboratoire	JANSSEN-CILAG (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>BALVERSA (erdafitinib) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce</p> <p>Une demande d'AMM a été déposée auprès de l'EMA le 08 septembre 2023.</p>
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> • Accès compassionnel (2017) : BALVERSA (erdafitinib) fait actuellement, et depuis 2017, l'objet d'Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) pour les patients atteints de tumeurs solides, principalement des carcinomes urothéliaux, et qui présentent des altérations du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Depuis 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.
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par Balversa doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

	<p>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).</p> <p>Adultes (âgés de 18 ans et plus)</p> <p>La dose initiale recommandée de Balversa est de 8 mg par voie orale une fois par jour.</p> <p>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.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
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) hautement sélectif et puissant, administré par voie orale, qui présente une forte affinité et une activité inhibitrice à de faibles concentrations nanomolaires pour tous les membres de la famille FGFR, FGFR 1, 2, 3 et 4.
Mécanisme d'action	L'erdafitinib a démontré une activité antitumorale dans des lignées cellulaires activées par le FGFR et des modèles de xénogreffes dérivés de plusieurs types de tumeurs, y compris le cancer de la vessie.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Aux États-Unis, BALVERSA (erdafitinib) a reçu une approbation accélérée le 12 avril 2019 pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, qui présente des altérations du FGFR3 ou du FGFR2 sensibles au traitement, et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de chimiothérapie antérieure contenant du platine, y compris dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante contenant du platine. L'autorisation accélérée était basée sur les résultats de l'étude non comparative BLC2001.</p> <p>En Europe, BALVERSA (erdafitinib) est disponible dans le cadre d'un accès pré-AMM dans les pays suivants : Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Ireland, Italie, Lituanie, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni.</p>
Autres indications de l'AMM	Sans objet
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 27 mars 2024 – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Association Cancer Vessie France Les Zuros – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 - TVES)¹. 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 anticancéreuses².

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 radicale³. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique⁴.

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

Le cancer de la vessie est le 2^{ème} cancer urologique le plus fréquent en France (après le cancer de la prostate) avec une incidence correspondant à 13 074 nouveaux cas en France en 2018. L'incidence des tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures (TVES) était de 1 073 nouveaux cas en France en 2018⁵.

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

² 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

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

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

⁵ INCA. Cancers de la vessie : les points clés. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Les-points-cles>

2.2 Prise en charge actuelle

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.

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

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

A noter que pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, l'utilisation de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est indiquée comme traitement d'entretien⁶. Concernant les patients qui progressent après une chimiothérapie à base de sels de platine, les traitements d'immunothérapie (pembrolizumab, atézolizumab et nivolumab) disposent d'une AMM en Europe. Les recommandations françaises du CCAFU 2022-2024⁷ préconisent d'utiliser le pembrolizumab (KEYTRUDA), seul traitement d'immunothérapie pris en charge en France.

PADCEV (enfortumab vedotine) est recommandé pour tous les patients en progression à l'issue d'une chimiothérapie par sels de platine et une immunothérapie d'entretien (i.e., avélumab) ou de seconde ligne (e.g., pembrolizumab)^{7,8}.

Selon l'ESMO⁹, après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1), les autres alternatives disponibles sont les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel) et la vinflunine (JAVLOR).

⁶ BAVENCIO – Avis de la Commission de la Transparence du 3 mars 2021 ; disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf

⁷ Neuzillet Y., et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM). Progrès en urologie 32 (2022) 1141—1163

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence de PADCEV datant du 7 décembre 2022

⁹ Powles T, et al. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 244-258.

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 métastatique, ou localement avancé et inopérable, présentant une mutation ou fusion des gènes FGFR, dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine et au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) dans le cadre d'un traitement localement avancé 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 pharmaco- thérapeutique	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
JAVLOR (vinflunine) Pierre Fabre médica- ment	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	Anticorps conju- gués	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 ¹⁰

A noter que PADCEV (enfortumab vedotin) bien que comparateur cliniquement pertinent, a eu un développement concomitant avec BALVERSA (erdafitinib).

Les chimiothérapies à base de taxanes (paclitaxel, docétaxel) sont utilisées hors AMM et sont recommandées^{11,12} 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.

¹⁰ Par ailleurs, PADCEV (enfortumab vedotin) dispose d'une autorisation d'accès précoce datant du 16/06/2022

¹¹ Powles T. et al. Ann oncol. 2022; 33 : 244 - 258

¹² NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer. 2021

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

→ Traitements non-médicamenteux

Soins de support

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles. Il persiste donc un besoin de disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

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-L1 :

- la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine, selon le choix de l'investigateur) dans la cohorte 1 ;
- ou un anti-PD-L1, le pembrolizumab, dans la cohorte 2 ;

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 ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1).

Les rapports non protocolisés de l'ATUn et de l'AAC sont disponibles (cf. chapitre données d'utilisation).

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de phase II (BLC2001), non comparative dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse objectif chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. S'agissant de données non comparatives sur un critère intermédiaire alors que nous disposons d'une comparative prospective sur la survie via l'étude THOR, cette étude ne sera donc pas retenue dans cet avis.

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-L1) et 350 patients (cohorte 2 : traitement antérieur sans anti-PD-L1) 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 pouvant contenir 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-L1, 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-L1, 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 censuré 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) défini 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) évaluée par le patient.

Gestion du risque alpha

Le risque d'erreur de type 1 global était contrôlée 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 critères secondaires étaient testés 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 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-L1

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-L1 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. Presque tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine (89,7 % erdafitinib, 85,4 % chimiothérapie) : le plus souvent 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-L1

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 et la survenue de 155 décès, le traitement par l'erdafitinib a démontré une supériorité en termes de SG par rapport au traitement par chimiothérapie avec une différence absolue des médianes de **4,3 mois** (SG médiane de 12,1 vs. 7,8 mois (HR = 0,64 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,88] ; p = 0,0050)).

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

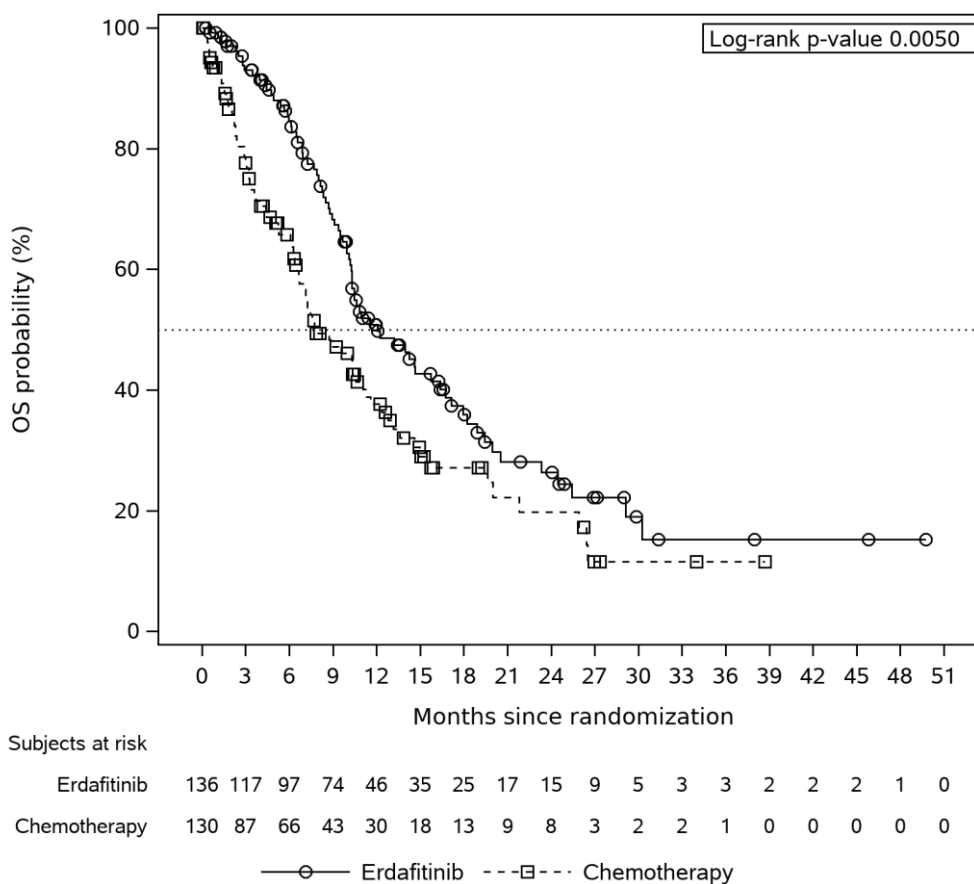


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie globale (population ITT) - Etude THOR

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.

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 (SG médiane de 10,9 mois pour l'erdafitinib et de 11,1 mois pour le pembrolizumab ; HR = 1,18 ; p = 0,18) 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)		
Médiane, mois [IC _{95%}]	5,55 [4,40 ; 5,65]	2,73 [1,81 ; 3,68]
Hazard Ratio (HR), [IC _{95%}] ; 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), [IC _{95%}] ; 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 [IC _{95%}]	1,5 [0,82 ; 2,83]	2,8 [1,51 ; 5,32]
Hazard Ratio (HR), [IC _{95%}] ; 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 des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du PBRER

Le laboratoire a déposé le PBRER de erdafitinib couvrant la période du 01 octobre 2022 au 11 avril 2023. Erdafitinib est autorisé dans 18 pays. Au total, sur cette période, environ 1 553 participants ont reçu de l'erdafitinib dans le cadre d'essais cliniques interventionnels sur l'erdafitinib menés par le laboratoire. Sur la base des 2 105 483 mg distribués dans le monde entier entre le lancement (12 avril 2019) et le 31 mars 2023, l'exposition estimée à l'erdafitinib serait de 721 patient-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 avril 2023 : insuffisance rénale aiguë, augmentation de la créatininémie, épistaxis, hyponatrémie et perte de poids. Par conséquent, des mises à jour seront 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 à erdafitinib 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.

Une réduction de dose suite à la survenue d'un EI a été observée chez 93 patients (68,9%) dans le groupe erdafitinib et 27 patients (24,1%) dans le groupe chimiothérapie. Les principales causes de réduction étaient la stomatite (15,6% dans le groupe erdafitinib versus 0,9% dans le groupe chimiothérapie), le syndrome main-pieds (11,9% vs. 0,9%) et l'onycholyse (10,4% vs. 0%).

Concernant les interruptions de traitement suite à la survenue d'un EI, ils ont également été plus fréquents dans le groupe erdafitinib (97 patients, 71,9% vs. 35 patients, 31,3%). Les principales causes d'interruption de traitement étaient similaires à celles de la réduction de dose avec en plus les diarrhées : 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%).

Au total, la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des EI de grades ≥ 3 a globalement été comparable entre les deux groupes.

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%)

Au total, 63% (85/135) 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%).

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%).

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%) considéré lié au traitement selon l'investigateur. Les causes de décès considérées 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.

Les EI oculaires, notamment la rétinopathie séreuse centrale ont été les EI d'intérêt particulier rapportés dans l'étude. Ils étaient rapporté pour 23 patients (17%) du bras erdafitinib versus 0 patients dans le bras chimiothérapie. Ils consistaient en une chorioretinopathie (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 1.1 datant du 30 août 2023, est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	- Rétinopathie séreuse centrale
Risques importants potentiels	- Toxicité pour la reproduction et le développement - Interaction médicamenteuse entraînant une surexposition au substrat de la glycoprotéine P humaine concomitante
Informations manquantes	- Aucun

3.4 Données d'utilisation

Données issues de l'accès compassionnel

BALVERSA (erdafitinib) fait actuellement, et depuis 2017, l'objet d'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) pour les patients atteints de tumeurs solides, principalement des carcinomes urothéliaux, et qui présentent des altérations du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR).

A la date du 30 septembre 2023, un total de 297 demandes a été reçu, dont 250 ont reçu un accord du laboratoire et 187 concernant les carcinomes urothéliaux.

Depuis 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). Seuls les patients atteints d'un carcinome urothélial et ayant une altération FGFR peuvent actuellement être instaurés

dans le cadre des AAC. JANSSEN-CILAG s'est engagé à continuer de mettre à disposition l'erdafitinib chez les patients en cours de traitement qui continuent à en tirer bénéfice. A ce jour, cela représente 10 patients pour lesquels une continuité de traitement est assurée.

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

Au cours de la période du 6 décembre 2017 au 6 décembre 2022 :

- 122 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 122 cas, 237 effets indésirables ont été rapportés, dont 103 effets indésirables graves. Dans 17 cas, l'évolution était fatale.

Au total, 12 troubles oculaires graves ont été rapportés parmi les 250 patients inclus dans le programme d'accès compassionnel. Les autres événements les plus fréquents ont été : troubles généraux et conditions du site d'administration (65 événements ; dont l'asthénie, la progression de la maladie, l'inflammation des muqueuses et la diminution de l'effet thérapeutique), l'utilisation hors-AMM (18 événements), les troubles de la peau et du tissu sous-cutané (18 événements), les hyperphosphatémies (13 événements), la diarrhée (7 événements) et les troubles nerveux (7 événements). Parmi ces cas, 17 ont conduit au décès du patient.

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). Effectuer 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.

D'après les résultats des études de reproduction animale, l'erdafitinib peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Conseiller aux patients en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace avant et pendant le traitement, et pendant les 3 mois qui suivent la dernière prise.

3.6 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer urothélial localement avancé ou métastatique		
NORSE (NCT03473743)	Etude de phase Ib/II, en ouvert de recherche de dose de l'erdafitinib en combinaison au cetrelimab (un anticorps anti-PD1) et de la combinaison erdafitinib + cetrelimab + chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique ou localement avancé avec des altérations du gène FGFR	Finalisé
NCT04963153	Etude de phase Ib de l'erdafitinib en combinaison à l'enfortumab vedotin après l'administration de platine et d'inhibiteurs de PD-1/L1 chez des patients atteints du carcinome urothélial métastatique avec altérations génétiques FGFR2/3	1 septembre 2024

Cancer de la vessie infiltrant le muscle		
THOR-2 (NCT04172675)	Étude de phase II randomisée de l'erdafitinib par rapport à la chimiothérapie intra-vésicale chez des sujets ayant reçu du Bacillus Calmette-Guérin (BCG) et présentant une récurrence de cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (NMIBC) à haut risque et des mutations ou des fusions du FGFR	Arrêt prématuré pour défaut de recrutement patient
Étude sur le système d'administration intravésicale de l'erdafitinib pour le traitement du cancer de la vessie localisé (NCT05316155)	Étude de phase I de recherche de dose et d'étude de l'efficacité et de la tolérance clinique préliminaire du système d'administration intravésicale de l'erdafitinib chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (NMIBC) ou invasif sur le plan musculaire et certaines mutations ou fusions du FGFR	11 avril 2025
Tumeur solide avancé ou métastatique		
RAGNAR (NCT04083976)	Étude de phase II non-comparative évaluant le TRO de l'erdafitinib chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide avancé ou métastatique avec des altérations du gène FGFR, peu importe la localisation ou l'histologie de la tumeur	Finalisé

4. Résumé et discussion

Au total, l'évaluation de BALVERSA (erdafitinib) repose essentiellement sur les résultats intermédiaires 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 (pembrolizumab) ou à la suite de ceux-ci. Un traitement préalable par chimiothérapie n'était pas obligatoire, mais la majorité des patients (89,1 %) a 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) : 12,1 mois dans le groupe erdafitinib vs 7,8 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une différence entre médianes de 4,3 mois (HR = 0,64 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,88] ; p = 0,0050) ;
- Survie Sans Progression : 5,55 mois dans le groupe erdafitinib vs 2,73 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une différence médiane de 2,82 mois (HR = 0,58 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,78] ; p = 0,0002) ;
- Taux de Réponse Objective : 45,6% versus 11,5% (RR = 3,94 ; IC_{95%} [2,37 ; 6,57] ; p < 0,001).

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.

La qualité de vie a été évaluée par les questionnaires PGIS et EQ-5D-5L. En raison des limites méthodologiques identifiées (résultats issus de critères de jugement exploratoires et absence de gestion de l'inflation du risque α), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

Au cours de l'étude, la dose a été augmentée de 8 mg à 9 mg suite à une mesure du taux de phosphates sériques à J14 du C1 pour 104 (77%) patients. Parmi ces patients, 57 (42,2 %) ont conservé la dose de 9 mg ou la dose initiale de 8 mg. Des réductions de la dose à des niveaux inférieurs à 8 mg ont été signalées pour 69 (51,1 %) patients dans le groupe erdafitinib.

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

A la date du 15 janvier 2023, la durée médiane (min-max) de traitement était de 4,79 mois (0,16 – 38,10) pour le groupe erdafitinib et 1,41 mois (0,03 – 26,88) pour le groupe chimiothérapie.

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

Au total, 63% des patients (85/135) ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou 4 dans le groupe erdafitinib versus 64,3% (72/112) dans le groupe chimiothérapies. Dans le groupe erdafitinib, les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans l'un des bras) 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%).

Concernant les décès, 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. Dans le groupe erdafitinib, 8 patients (5,9%) 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 EI oculaires, notamment la rétinopathie séreuse centrale ont été les EI d'intérêt particulier rapportés dans l'étude. Ils étaient rapportés pour 23 patients (17%) du bras erdafitinib versus 0 patients 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 antérieur 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. A noter qu'il s'agissait d'une étude en ouvert et que ces critères n'étaient pas évalués par un Comité d'évaluation indépendant.

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.

- Cependant, la transposabilité des résultats est incertaine. En effet, la majorité des patients (90,6%) avaient un score de performance ECOG 0 ou 1 et avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure (89,1%). De plus, l'analyse de la survie globale après un délai médian de suivi de 15,9 mois repose sur un nombre important de censures précoces (35 censures par bras à 12 mois). Elles correspondent majoritairement à des censures administratives (malades vivants à la date de point). 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 menée en ouvert et les critères de jugemens n'ont pas été évalués par un comité indépendant (CRI) ;

- 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 les **EI oculaires, 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.
- Les augmentations et diminutions de dose ainsi que les interruptions de traitement laissent à penser que le schéma d'administration n'est pas optimisé ;
- 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 retrouvée 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.

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 avec une issue fatale notée dans certains cas. Faute de données robustes, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BALVERSA (erdafitinib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité BALVERSA (erdafitinib) est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que 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.

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare car le nombre de patients en troisième ligne du carcinome urothélial au stade avancé est estimée à environ 3 334 patients par an⁸ et l'incidence des altérations des gènes FGFR3 dans le cancer urothélial métastatique est d'environ 20%¹³ soit environ 667 patients par an.

¹³ JIN-FEN XIAO ET AL, CANCERS (BASEL). 2021 OCT; 13(19): 4891

5.2 Absence de traitement approprié

Dans l'indication retenue par la CT pour l'accès précoce, à savoir dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (CU) localement avancé non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement 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 après échec de PADCEV (enfortumab vedotin), il n'existe pas de traitement approprié.

Dans l'indication retenue par l'ANSM, Il existe un traitement approprié, la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin), dans l'indication considérée dans la mesure où :

- cette spécialité est recommandée au même stade de la stratégie thérapeutique (en troisième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et anti PD-1 ou un anti PD-L1 chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique), et est disponible dans le cadre d'un accès précoce accordé par le collège de la HAS le 16 juin 2022 et couvrant donc l'indication revendiquée pour BALVERSA (erdafitinib) ;
- PADCEV (enfortumab vedotin) dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de BALVERSA (erdafitinib), dans un contexte où l'on ne dispose par ailleurs pas d'étude clinique ayant comparé l'erdafitinib à l'enfortumab vedotin ce qui ne permet pas de distinguer ces deux médicaments tant sur l'efficacité que sur la tolérance ou sur la qualité de vie.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans l'indication retenue par l'ANSM au regard de l'existence d'un traitement approprié. En revanche, elle ne peut pas être différée pour les patients adultes atteints d'un CU localement avancé non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du PD-1 ou un inhibiteur du PD-L1, et après échec de PADCEV (enfortumab vedotin), puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

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

BALVERSA (erdafitinib) ne peut pas être présumé innovant dans l'indication retenue par l'ANSM au regard de l'existence d'un traitement approprié – PADCEV (enfortumab vedotin) -, à savoir pour les patients ayant progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du PD-1 ou un inhibiteur du PD-L1 et au regard de l'étude de phase III THOR ayant comparé BALVERSA (erdafitinib) à la chimiothérapie alors qu'aujourd'hui la chimiothérapie est obsolète du fait de l'intégration de PADCEV (enfortumab vedotin) au même niveau de la stratégie thérapeutique.

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication retenue par la CT (après échec de PADCEV) car :

- C'est une nouvelle modalité de prise en charge pouvant apporter un changement substantiel aux patients dans l'indication retenue pour l'accès précoce **selon avis d'expert**. Aucune donnée clinique n'est disponible pour préciser l'apport thérapeutique de BALVERSA (erdafitinib) dans ce périmètre de prise en charge.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de BALVERSA (erdafitinib) dans l'indication : traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (CU) localement avancé non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement 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 après échec de PADCEV (enfortumab vedotin)

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

→ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.

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

6. Annexes



Microsoft Word
Document

BALVERSA 3mg, 4mg, 5mg, 27 mars 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr