

N/Réf.

3mg CIS 6 812 332 6

4mg CIS 6 423 529 9

5mg CIS 6 050 437 1

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

BALVERSA 3 mg, comprimés pelliculés

BALVERSA 4 mg, comprimés pelliculés

BALVERSA 5 mg, comprimés pelliculés

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le **6 novembre 2023**, complétée le 16 novembre 2023, le 15 février 2024 et le 4 mars 2024

Nom du demandeur : **JANSSEN CILAG**

Dénomination des médicaments (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

BALVERSA 3 mg, comprimés pelliculés

BALVERSA 4 mg, comprimés pelliculés

BALVERSA 5 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : **erdafitinib**

Indication thérapeutique revendiquée :

« Traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé non résecable 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 résecable ou métastatique. »

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments BALVERSA, comprimés pelliculés, dans l'indication thérapeutique :

« Traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé non résecable 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 résecable ou métastatique. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans l'indication thérapeutique revendiquée.

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité BALVERSA fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication faisant l'objet de cette demande d'autorisation d'accès précoce (AAP).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :

Le médicament a été préalablement évalué pour un premier tour, dans le cadre d'une demande d'AMM européenne centralisée, incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique, (EMA/H/C/6050). Les réponses aux questions du premier tour de la demande centralisée est en cours d'instruction par les rapporteurs. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit décrit dans ce dossier de demande d'AMM. Le demandeur a fourni des réponses satisfaisantes aux questions, considérées importantes et soulevées par l'ANSM dans le cadre de l'accès précoce. Le laboratoire s'est engagé à aligner le dossier d'autorisation d'accès précoce sur celui de l'AMM centralisée à chaque mise à jour de celui-ci du point de vue de la qualité pharmaceutique. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan de la qualité toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui évalué dans le cadre de la demande d'AMM centralisée. Dans ce contexte, les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre de l'AP.

- Au plan de la qualité clinique :

L'erdafitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase pan-FGFR.

Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Le carcinome urothélial touche majoritairement la vessie (90-95% des cas) mais peut également se développer au niveau des voies excrétrices supérieures dans 5-10% des cas (uretère ou pelvis rénal)¹. Le cancer de la vessie est le 2ème 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 (avec 5 335 décès), dont 81% chez l'homme². Il occupe la 4^{ème} place en incidence et le 7ème rang des décès tous cancers confondus¹.

La survie varie selon le stade du cancer de la vessie. Malgré les avancées récentes des traitements, le cancer urothélial métastatique ou non résécable reste incurable. Il est associé à une morbidité significative et à un

¹ Rouprêt M., et al, « Recommandations française du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020-2022 : tumeurs de la vessie » Progrès en urologie, vol. 30, pp. S78-S135, 2020

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

pronostic sombre, avec un taux de survie à 5 ans d'environ 15%³. A ce stade, le pronostic vital des patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois^{4,5}.

L'incidence des altérations des gènes FGFR3 dans le cancer urothélial métastatique est d'environ 20%⁶. La recherche de mutation du gène FGFR3 ou de fusion FGFR3 permet d'orienter les patients vers un traitement ciblé par erdafitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase pan FGFR⁷. Un test moléculaire sur tissu peut être proposé à tous les patients dès la confirmation du statut métastatique de la maladie⁷. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé et adapté aux patients présentant des altérations des gènes FGFR et atteints d'un carcinome urothélial métastatique ou non résécable.

La population cible de BALVERSA dans le cadre de cet AP correspond aux patients atteints d'un carcinome urothélial (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 reçu au stade localement avancé non résécable ou métastatique. En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par BALVERSA serait de 79 patients par an la première année, 150 patients la deuxième année et 186 patients la troisième année.

Données d'efficacité et de sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande sont issues de la Cohorte 1 de l'étude BLC3001, une étude de phase 3, randomisée, en ouvert et multicentrique visant à évaluer la survie globale (SG) de l'erdafitinib par rapport à la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine) chez des patients atteints d'un cancer urothélial avancé présentant des altérations sélectionnées du gène FGFR, qui ont progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs, dont au moins 1 comprenant un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1 (anti-PD-(L)-1). Les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une immunothérapie néoadjuvante ou adjuvante et présentant une progression de la maladie dans les 12 mois suivant la dernière dose sont considérés comme ayant reçu un traitement systémique au stade métastatique. Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient une maladie cardiovasculaire non contrôlée au cours des 3 mois précédents ou un allongement de l'intervalle QTc de grade 2 ou plus (≥ 481 ms) et une altération de la cicatrisation des plaies.

Les principales données d'efficacité sont basées sur 266 patients ayant reçu un traitement anti-PD-(L)1 antérieur et randomisés pour recevoir soit l'erdafitinib (8 mg avec une augmentation de la dose individualisée jusqu'à 9 mg si le taux de phosphates sériques était $< 9,0$ mg/dl et s'il n'y avait pas de toxicité liée au médicament) soit la chimiothérapie (docétaxel 75 mg/m² une fois toutes les 3 semaines ou vinflunine 320 mg/m² une fois toutes les 3 semaines).

Dans la cohorte de l'étude, 99,2 % des patients présentaient des altérations génétiques FGFR (2 patients ne présentaient pas d'altérations FGFR dû à des résultats faux-positifs observés avec l'un des kits de test FGFR utilisés pour déterminer l'éligibilité moléculaire, reportés comme déviations majeures au protocole) dont 80,8 % des patients présentaient des mutations FGFR3, 16,5 % des patients présentaient des fusions FGFR3 et 1,9 % des patients présentaient à la fois des mutations et des fusions FGFR3). Aucun patient présentant d'altération FGFR2 n'a été observé dans cette cohorte de l'étude.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les groupes traités par l'erdafitinib et par chimiothérapie. L'âge médian au moment de la sélection de l'étude était de 67 ans (de 32 à 86 ans). La majorité des patients étaient âgés de 65 ans ou plus : 19,9 % étaient âgés de 65 à 69 ans, 19,9 % de 70 à 74 ans et 21,1 % de 75 ans ou plus. La majorité des patients étaient de sexe masculin (71,4 %), d'origine caucasienne (54,1 %) et originaires d'Europe (60,9 %).

³ Ferlay J., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>. Accessed 06 January 2023.

⁴ Bajorin D.F., 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 Dietrich B et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018; (38): 342–53

⁶ Jin-Fen Xiao et Al, Cancers (Basel). 2021 Oct; 13(19): 4891

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

Tous les patients présentaient un carcinome à cellules transitionnelles, avec un faible pourcentage (5,3 %) de patients présentant des composantes mineures (< 50 % au total) d'autres variants histologiques. La localisation primaire de la tumeur était le tractus supérieur pour 33,5 % des patients et le tractus inférieur pour 66,5 %. Les patients avaient un indice ECOG initial de 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) ou 2 (9,4 %).

Tous les patients avaient déjà reçu au moins une ligne de traitement anticancéreux et devaient avoir reçu un anti-PD-(L)-1. Les thérapies anti-PD-(L)-1 les plus fréquemment reçues comprenaient le pembrolizumab (35,3 %), l'avélumab (22,2%) et l'atézolizumab (19,5 %). Un traitement préalable par chimiothérapie n'était pas obligatoire, mais la majorité des patients (89,1 %) ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure. Presque tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine (89,7 % dans le groupe erdafitinib, 85,4 % dans le groupe chimiothérapie) : le plus souvent à base de cisplatine (55,9 % dans le groupe erdafitinib, 45,4 % dans le groupe chimiothérapie) ou à base de carboplatine (27,2 % dans le groupe erdafitinib, 31,5 % dans le groupe chimiothérapie).

Le critère principal d'efficacité était la survie globale (SG). L'évaluation de la réponse radiographique a été effectuée par les investigateurs conformément aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable, retrait du consentement, décision de l'investigateur d'interrompre le traitement ou fin de l'étude. La survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO = réponses complètes + partielles) et la durée de la réponse ont été inclus comme critères secondaires d'efficacité.

Le traitement par l'erdafitinib a montré une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la SG pour les patients traités par l'erdafitinib (SG médiane de 12,1 vs. 7,8 mois) avec une réduction du risque de décès de 36% (HR = 0,64 ; IC à 95 % : 0,47 , 0,88 ; valeur de p = 0,0050).

L'étude a également montré :

- Une amélioration statistiquement significative de la SSP pour les patients traités par l'erdafitinib (HR 0,58 ; IC à 95 % : 0,44 , 0,78 ; valeur de p = 0,0002) ;
- Une amélioration de la réponse, avec un TRO de 45,6 % dans le groupe erdafitinib par rapport à 11,5 % dans le groupe chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperphosphatémie (78,5 %), la diarrhée (55,5 %), la stomatite (52,8 %), la bouche sèche (39,9 %), l'appétit diminué(31,7 %), la sécheresse cutanée (28,0 %), la constipation (27,3 %), la dysgueusie (26,3 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (25,5 %), l'alopécie (23,2 %), l'alanine aminotransférase augmentée (21,7 %), l'onycholyse (21,7 %), les nausées (18,6 %), le poids diminué (21,7 %), l'aspartate aminotransférase augmentée (18 %), la sécheresse oculaire (16,7 %), l'altération de la couleur unguéale (15,9 %), les vomissements (13,8 %), la créatinine sanguine augmentée (13,8 %), l'hyponatrémie (13,4 %), le périonyxis (12,5 %), la dystrophie unguéale (11,9 %), l'onychomadèse (11,5 %), l'épistaxis (10,6 %) et le trouble unguéal (10,2 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient la stomatite (10,6 %), l'hyponatrémie (8,8 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (7,9 %), l'onycholyse (4,8 %), la diarrhée (4,0 %), l'hyperphosphatémie (2,9 %), l'appétit diminué (2,5 %) et la dystrophie unguéale (2,5 %).

Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose sont survenus chez 59,7 % des patients. La stomatite (15,4 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (9,6 %), l'onycholyse (7,3 %) et l'hyperphosphatémie (5,2 %) ont été les événements indésirables les plus fréquents entraînant une réduction de la dose.

Des effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement sont survenus chez 19,4 % des patients. Le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (1,7 %) et la stomatite (1,5 %) ont été les événements indésirables les plus fréquents entraînant des interruptions de traitement.

L'erdafitinib peut provoquer des troubles oculaires, notamment une rétinopathie séreuse centrale (RSC) (terme comprenant le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)) entraînant une altération du champ visuel. Une RSC a été signalée chez 21,5% des patients traités par l'erdafitinib, avec un délai médian d'apparition de 45 jours. Une RSC de grades 3 ou 4 a été signalée chez 2,3 % des patients. A la date de clôture des données, la RSC s'est résorbée pour 63,1% des patients, 36,9% des patients ont présenté des événements non résolus. Chez les patients avec une RSC, 8,6% ont eu une interruption de traitement et 12,1% ont eu une réduction de la dose. 2,9% des patients ont cessé de prendre l'erdafitinib pour les raisons suivantes : DEPR (1,7%),

choriorétinopathie (0,6%), maculopathie (0,4%), décollement de la rétine (0,2%) et liquide sous-rétinien (0,2%). Des symptômes de sécheresse oculaire sont survenus chez 16,7% des patients pendant le traitement par l'erdafitinib et étaient de grades 3 ou 4 chez 0,4% d'entre eux. Des mesures de réduction du risque de toxicité oculaire sont précisées dans le protocole d'utilisation thérapeutique et recueil de données incluant notamment un bilan ophtalmique initial ainsi qu'une surveillance rapprochée au cours du traitement.

Au total, du point de vue de la sécurité globale, la majorité des toxicités peut être prise en charge sur le plan clinique et la proportion d'interruptions de traitement dues à des EI est acceptable.

Le rapport bénéfice/risque peut donc être présumé positif dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé nonrésécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) au vu des résultats issus de l'étude BLC3001. Cet essai a démontré une efficacité en termes de réduction du risque de progression radiologique de la maladie ou de décès et un profil de sécurité considéré comme acceptable.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité de BALVERSA, comprimés pelliculés dans l'indication thérapeutique suivante :

«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 RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints.