

Décision n° 2022.0166/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ENHERTU

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 mai 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les 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 DAIICHI SANKYO FRANCE SAS pour la spécialité ENHERTU reçue le 31 janvier 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 11 février 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 16 février 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 février 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 28 avril 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 mai 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ENHERTU dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2 ».

Le laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE SAS 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 étaient fortement présumées dans l'indication suivante : « Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin ».

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

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave et invalidante. Il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue par l'ANSM dans la mesure où les résultats de l'étude DESTINY-BREAST03 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par le trastuzumab emtansine au regard de l'apport prévisible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en termes d'efficacité dans cette situation.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue par l'ANSM considérant la forte démonstration de supériorité dans l'étude de phase III DESTINY-BREAST03 du traitement par trastuzumab déruxtécane par rapport au trastuzumab emtansine en termes de survie sans progression, HR=0,28 IC95% : [0,22 ; 0,37], p<0,000001 et malgré l'immaturité des données de survie globale et un profil de tolérance apparaissant moins bon que celui du trastuzumab emtansine mais acceptable au vu du profil d'efficacité. Le besoin est par ailleurs insuffisamment couvert et le plan de développement est adapté dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**ENHERTU (Trastuzumab déruxtécane)
100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

du laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE SAS

dans l'indication « Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résectable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 mai 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Trastuzumab déruxtécán
ENHERTU 100 mg,****Poudre pour solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 11 mai 2022**

- Cancer du sein
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	12
6.	Recommandation de la Commission	12
7.	Informations administratives et réglementaires	13

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM d'une extension d'indication de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication « en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché (extension d'indication) a été déposée auprès des autorités compétentes.

L'ENHERTU se compose d'un anticorps monoclonal, le trastuzumab, qui cible le récepteur HER2, couplé à un agent cytotoxique, le déruxtécane (DXd) qui est un dérivé de l'irinotécane.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en date du 28/04/2022 dans l'indication : « Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin ».

Par conséquent, le présent avis porte sur cette indication plus précise par rapport à la demande du laboratoire.

Ce médicament a déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence dans le cadre de son AMM initiale, à savoir dans le cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique en 3^{ème} ligne et plus (AMM obtenue le 11/02/2021 ; SMR modéré conditionnel, ASMR V)¹. Il est actuellement disponible en France dans cette indication.

Il n'a pas fait l'objet d'ATU dans l'indication revendiquée par le laboratoire.

2. Indications

➔ Indication revendiquée par le laboratoire pour la demande d'autorisation d'accès précoce

Le trastuzumab déruxtécane en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2

➔ Indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées :

Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- **avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou**

¹ HAS. Avis conditionnel de la Commission de la transparence en date du 16 juin 2021 concernant ENHERTU. Disponible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19098_ENHERTU_PIC_INS_AvisDef_CT19098.pdf

- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.

➔ **Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce**

Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 (AMM obtenue le 11/02/2021).

3. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'ENHERTU est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. [...] cf. RCP en annexe de l'avis de l'ANSM

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante 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 ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans l'indication concernée par le présent avis.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018², le cancer du sein représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus³. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018².

En situation métastatique, le cancer du sein avec surexpression de HER2 représente environ 20% des cas de cancer du sein. Le cancer du sein métastatique HER2 positif reste une maladie incurable. Cette altération moléculaire est associée à une agressivité accrue de la tumeur, à des taux de récurrence plus élevés et à une augmentation de la mortalité. La surexpression d'HER2 est donc reconnue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic et fait partie des critères décisionnels pour le choix du traitement du cancer du sein.

Bien que le traitement par thérapies ciblées anti-HER2 reposant sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase ait amélioré les résultats de la prise en charge des patientes ayant une tumeur non résécable ou métastatique, celle-ci progresse inévitablement et généralement rapidement (en moins d'un an) avec l'incidence de métastases cérébrales pour lesquelles les options de traitement efficaces sont limitées ; elles peuvent concerner près de la moitié des patients.

² Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

³ Jehannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

Malgré les traitements actuellement disponibles, le pronostic du cancer du sein métastatique reste sombre, avec une médiane de survie comprise entre 2 et 3 ans^{4,5}.

Il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Cet impact négatif sur la qualité de vie des patients a été corroboré par l'association de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Selon les référentiels européens (ESMO 2020⁶) et français^{7,8,9,10}, en première ligne du cancer du sein métastatique, en cas de surexpression du HER2, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de taxane en association à deux anti-HER2 : le trastuzumab (HERCEPTIN) et le pertuzumab (PERJETA). A noter que les patients présentant une récurrence métastatique dans les 6 mois après l'administration d'un traitement (néo)adjuvant contenant du trastuzumab (patients dits rapidement progresseurs) sont traités selon les recommandations de 2^{ème} ligne métastatique (précision apportée dans le libellé retenu par l'ANSM pour cette autorisation d'accès précoce).

En deuxième ligne, jusqu'à la publication des résultats d'efficacité de ENHERTU (trastuzumab dérux-técan) versus KADCYLA (trastuzumab emtansine ou T-DM1) issus de l'étude DESTINY-BREAST03 (cf.4.5.2 Données disponibles), KADCYLA (trastuzumab emtansine ou T-DM1) était le traitement de référence depuis 2015 dans toutes les recommandations. A noter qu'aucune donnée de ce traitement en cas de métastases cérébrales actives n'est disponible (patients exclus de l'étude pivot du T-DM1) et que dans cette situation le traitement de 2^{ème} ligne actuellement recommandé est TUKYSA (tucatinib)^{6,11,12}.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de ENHERTU (trastuzumab dérux-técan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du cancer du sein non résectable ou métastatique HER2-positif chez les patients ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2 au stade localement avancé ou métastatique (soit en 2^{ème} ligne du stade avancé) ou ayant présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin (progresseurs rapides qui suivent les recommandations de traitement de la 2^{ème} ligne du stade avancé).

⁴ Lobbezoo DJA et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer 2015

⁵ Verma, S., D. Miles, L. Gianni, et al., Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med, 2012. 367(19): p. 1783-91.

⁶ Cardoso E Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology 2020; 31(12): p. 1623-1649.

⁷ Gligorov J et al. Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice -St Paul de Vence. 2015.

⁸ Cottu P et Delaloge S. Cancers et pathologies du sein attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2019-2020. 2019

⁹ ONCOLOGIK. Sein (principes de prise en charge). Version publiée le 28/02/2022. Disponible à l'adresse : <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/sein-principes-de-prise-en-charge#section-4407>

¹⁰ Bachelot T et al. Onco-Aura. Réseau régional de cancérologie. Cancer du sein. Les référentiels. 2019. Disponible à l'adresse : <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/02/PRA-SEI-1911SEIN.pdf>

¹¹ Gradishar, W.J., S.M. Moran, J. Abraham, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology - Breast Cancer Versi 1.2022. 2021

¹² 19èmes Recommandations pour la Pratique Clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence. 2021

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
KADCYLA (trastuzumab emtansine) Laboratoire Roche	oui	KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : - avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou - avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin	19/03/2014	Important	Compte tenu de l'amélioration observée par le trastuzumab emtansine (KADCYLA) en monothérapie par rapport à l'association lapatinib (TYVERB) + capécitabine (XELODA) en termes de survie sans progression et de survie globale et d'un profil de tolérance acceptable, la Commission de la transparence considère que KADCYLA, en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

TUKYSA (tucatinib) dispose d'une indication qu'à partir de la 3^{ème} ligne du stade avancé, à savoir : en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2. Il est également recommandé et utilisé en pratique courante en France dès la 2^{ème} ligne de traitement en cas de métastases cérébrales actives^{6,11,12} bien qu'il ne soit pas pris en charge dans cette indication et que les données appuyant son utilisation soient issues d'une étude randomisée en 3^{ème} ligne¹³ (après échec de pertuzumab/trastuzumab et trastuzumab emtansine). Il est considéré comme un comparateur cliniquement pertinent dans une sous-partie de l'indication retenue par l'ANSM, à savoir uniquement en cas de métastases cérébrales actives.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées, à savoir :

- KADCYLA (trastuzumab emtansine ou T-DM1),
- TUKYSA (tucatinib) dans une sous partie de l'indication, à savoir uniquement en cas de métastases cérébrales actives.

4.2.3 Traitements appropriés

KADCYLA (trastuzumab emtansine ou T-DM1) constitue le comparateur cliniquement pertinent de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées. Il est accessible en pratique courante en France et est pris en charge par la solidarité nationale. Néanmoins, les résultats de l'étude DESTINY-BREAST03 (cf. 4.5.2 Données disponibles) suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par ce comparateur au regard de l'apport prévisible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en termes d'efficacité dans cette situation. De ce fait, KADCYLA (T-DM1) n'est pas considéré comme un traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

En présence de métastases cérébrales actives, TUKYSA (tucatinib) est le traitement actuellement recommandé en 2^{ème} ligne du stade avancé^{6,11,12}. Néanmoins les données appuyant son utilisation sont issues d'une étude randomisée en 3^{ème} ligne (après échec de pertuzumab/trastuzumab et trastuzumab emtansine)¹³ et il n'est pas pris en charge par la solidarité nationale dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées (mais seulement à partir de la 3^{ème} ligne de traitement conformément à son AMM). Il n'est donc pas considéré comme un traitement approprié.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

¹³ R.K. Murthy et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:597-609

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 28/04/2022 que l'efficacité et la sécurité de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) sont fortement présumées dans l'indication suivante : « Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résectable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) représente une nouvelle modalité de prise en charge du cancer du sein HER2-positif non résectable ou métastatique qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité (cf 4.5.2 Données disponibles) dans la prise en charge des patients ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2.

4.5.2 Données disponibles

Les données disponibles reposent sur les résultats de l'étude de phase III DESTINY-BREAST03, contrôlée, randomisée, en ouvert versus KADCYLA (trastuzumab emtansine ou T-DM1), traitement standard à cette ligne de traitement. Cette étude avait pour objectif principal de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécane (T-DXd) par rapport au T-DM1 en termes de bénéfice en survie sans progression chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résectable et/ou métastatique préalablement traités par une association trastuzumab/taxane au stade avancé ou ayant progressé dans les 6 mois après un traitement adjuvant ou néoadjuvant incluant un traitement par trastuzumab et un taxane (patients rapidement progressifs).

La survie sans progression (SSP) évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) était le critère de jugement principal et la survie globale (SG) le critère de jugement secondaire hiérarchisé. Le taux de réponse objective et la durée de réponse faisaient partie des critères de jugement secondaires exploratoires.

4.5.2.1 Efficacité

Au total, 524 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT). La majorité des patients inclus était des femmes (99,6 %), l'âge médian était de 54,3 ans et le score ECOG des patients était de 0 (62,8%) ou 1 (36,8%) conformément aux critères d'inclusion. Environ 50% des patients inclus étaient également positifs aux récepteurs hormonaux (RH+). Seuls des patients sans métastases cérébrales (78,2%) ou avec métastases cérébrales préalablement traitées et stables (21,8 %) ont été inclus. Au total, **48,3% des patients avaient reçu 1 ligne de traitement antérieure au stade métastatique ou avaient progressé dans les 6 mois après une thérapie (néo)adjuvante par trastuzumab/taxane (« progressifs rapides »), correspondant à la population revendiquée pour cet accès précoce**

et 50,7% des patients avaient reçu 2 lignes ou plus de traitement antérieures au stade métastatique (hors indication). Cinq patients (1,0%) inclus dans l'essai n'avaient reçu aucune ligne de traitement au stade métastatique et n'étaient pas non plus considérés comme des progresseurs rapides (non conforme aux critères d'inclusion). **Il est également important de relever que 40% des patients n'avaient pas reçu préalablement un traitement par pertuzumab** alors qu'il constitue en France le traitement recommandé en 1^{ère} ligne en association au trastuzumab et taxanes.

Dans la population ITT, à la date de la première analyse intermédiaire (21/05/2021) prévue au protocole et avec contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses prévues, avec un suivi médian de 15,5 mois dans le groupe T-DXd et 13,9 mois dans le groupe T-DM1 :

- le traitement par T-DXd a démontré sa supériorité par rapport au T-DM1 en termes de SSP évaluée par un CRI (critère principal) : 87 (33,3%) événements de progression de la maladie ou décès sont survenus dans le groupe T-DXd versus 158 (60,1%) dans le groupe T-DM1 ; HR=0,28 (IC_{95%} : [0,22 ; 0,37]), p<0,000001 (cf. figure 1). La médiane de SSP était non atteinte (IC_{95%} : [18,5 ; NA]) dans le groupe T-DXd et de 6,8 mois (IC_{95%} : [5,6 ; 8,2]) dans le groupe T-DM1 ;

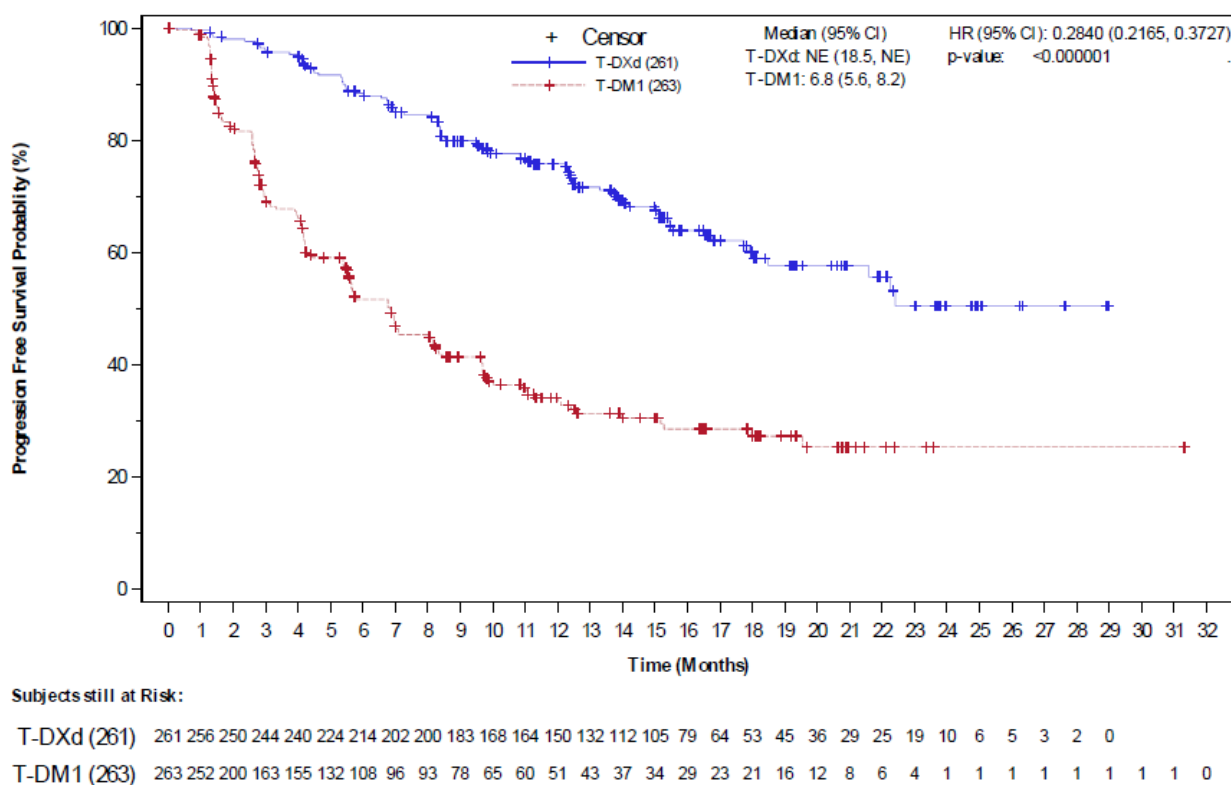


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée en aveugle par le CRI - analyse du 21 mai 2021 - étude DESTINY-BREAST03

A noter que les résultats de SSP observés dans les sous-groupes prédéfinis et évalués ont été homogènes et cohérents avec l'analyse principale, incluant un traitement précédent par pertuzumab, le statut des récepteurs hormonaux et la présence d'un envahissement viscéral.

- les résultats de SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) étaient encore immatures à la date de cette analyse : 33 (12,6%) patients étaient décédés dans le groupe T-DXd et 53 (20,2%) dans le groupe T-DM1 ; HR=0,55 (IC_{95%} : [0,36 ; 0,86]), NS. Les médianes de SG n'étaient atteintes dans aucun des deux groupes de traitement.

A titre informatif, le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire non hiérarchisé ; réponses complètes (RC) + réponses partielles (RP)) confirmé a été de 79,7% dans le groupe T-DXd

(dont 16,1% de réponses complètes et 63,6% de réponses partielles) et de 34,2% dans le groupe T-DM1 (dont 8,7% de RC et 25,5% de RP).

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais des questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30/QLQ-BR45 et générique EQ-5D-5L. Aucune conclusion formelle ne peut néanmoins être tirée des résultats car ces données sont exploratoires (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) dans un contexte d'étude en ouvert.

4.5.2.2 Tolérance

Les données présentées sont celle de l'analyse intermédiaire du 21 mai 2021 avec un suivi médian de 15,5 mois dans le groupe T-DXd et 13,9 mois dans le groupe T-DM1 sur l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement (n=518 soit 98,9% de la population ITT).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ($\geq 30\%$ des patients) au cours de l'étude ont été majoritairement de nature gastro-intestinale et hématologique, à savoir : les nausées (respectivement 75,9% et 30,3% dans les groupes T-DXd et T-DM1), la thrombocytopénie (25,7% et 53,3%), la fatigue (49,0% et 34,5%), les vomissements (49,0% et 10,0%), la neutropénie (42,8% et 11,9%), l'élévation de l'ASAT (25,7% et 40,2%), l'alopécie (37,0% et 3,1%), la constipation (34,2% et 19,5%), l'anémie (32,7% et 17,2%) et la leucopénie (30,4% et 8,4%).

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont concerné 13,6% des patients du groupe T-DXd versus 7,3% des patients du groupe T-DM1. Ils étaient représentés majoritairement par des pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires dans le groupe T-DXd (8,2% vs. 1,1%) et des thrombocytopénies dans le groupe T-DM1 (0,8% vs. 2,7%).

Des EI de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 52,1% des patients du groupe T-DXd et 48,3% des patients du bras T-DM1 (cf. tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Evénements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 5\%$ des patients dans l'un des deux groupes) - analyse du 21 mai 2021 - étude DESTINY-BREAST03 - population de tolérance

Evènement indésirable de grade ≥ 3	T-DXd N = 257 n (%)	T-DM1 N = 261 n (%)
EIAT $\geq$ Grade 3, n (%)	134 (52,1)	126 (48,3)
Neutropénie	49 (19,1)	8 (3,1)
Anémie	19 (7,4)	15 (5,7)
Thrombocytopénie	19 (7,4)	67 (25,7)
Leucopénie	17 (6,6)	1 (0,4)
Nausée	17 (6,6)	1 (0,4)
Fatigue	15 (5,8)	2 (0,8)

Les EI ayant entraîné le décès ont concerné 5 patients (1,9%) du groupe T-DXd et 5 patients (1,9%) du groupe T-DM1. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Les pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires ont constitué un EI d'intérêt particulier du groupe T-DXd. Au total, 28 patients (10,9%) dans le groupe T-DXd versus 5 patients (1,9%) dans le groupe T-DM1 ont présenté une pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire dont 2 cas de grade 3 et 1 cas de grade 5 qui ont été rapportés dans le groupe T-DXd.

La pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire ainsi que la dysfonction ventriculaire gauche constituent des risques importants identifiés du plan de gestion des risques du produit (version 1.2 du 1 sept 2021).

4.5.3 Plan de développement

Aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement d'ENHERTU (T-DXd) dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

4.5.4 Conclusion

Considérant, dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées :

- les données issues d'une analyse intermédiaire de l'étude de phase III DESTINY-BREAST03, contrôlée versus trastuzumab emtansine (T-DM1, comparateur cliniquement pertinent), randomisée, en ouvert, menée chez 524 patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résecable et/ou métastatique préalablement traités par un anti-HER2 au stade avancé ou ayant progressé dans les 6 mois après un traitement adjuvant ou néoadjuvant incluant un anti-HER2 (patients rapidement progresseurs) ;
- la supériorité largement démontrée du T-DXd versus T-DM1 en termes de survie sans progression évaluée par le comité de revue indépendant (critère de jugement principal) ; HR=0,28 IC_{95%} : [0,22 ; 0,37], p<0,000001 avec une médiane non atteinte dans le groupe T-DXd et de 6,8 mois dans le groupe T-DM1 ne permettant pas de juger de la quantité d'effet sur ce critère ;
- les données encore immatures à ce jour de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ; HR=0,55 (IC_{95%} : [0,36 ; 0,86]), NS ;
- les données montrant un profil de tolérance moins bon que celui du T-DM1 mais acceptable au vu du profil d'efficacité, marqué majoritairement par des événements gastro-intestinaux et hématologiques, une fréquence importante d'EI de grade ≥3 (52,1% versus 48,3%) et un risque important identifié de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire ;
- l'absence de données en cas de métastases cérébrales actives (critère de non-inclusion de l'étude) mais aussi l'absence d'alternative ayant démontré une efficacité dans cette situation ;
- le besoin insuffisamment couvert ;
- le plan de développement adapté.

la commission considère que les critères ci-dessous sont remplis :

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante dans son indication retenue par l'ANSM. Il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie corroborés par l'association de patients.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue par l'ANSM dans la mesure où, d'une part, les résultats de l'étude DESTINY-BREAST03 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par le trastuzumab emtansine au regard de l'apport prévisible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en termes d'efficacité dans cette situation et, d'autre part, où TUKYSA (tucatinib), n'est pas pris en charge (hors AMM) par la solidarité nationale dans cette indication.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) est susceptible d'être innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue par l'ANSM considérant la forte démonstration de supériorité dans l'étude de phase III DESTINY-BREAST03 du traitement par trastuzumab déruxtécane par rapport au trastuzumab emtansine en termes de survie sans progression, HR=0,28 IC_{95%} : [0,22 ; 0,37], p<0,000001 et malgré l'immaturité des données de survie globale et un profil de tolérance apparaissant moins bon que celui du trastuzumab emtansine mais acceptable au vu du profil d'efficacité. Le besoin est par ailleurs insuffisamment couvert et le plan de développement adapté dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication « Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résectable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2.

Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

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.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 28/02/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 28/04/2022 Date d'examen et d'adoption : 11/05/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Patients en réseau)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1 flacon de 10ml (CIP : 34009 550 792 9 3 - UCD : 3400890010559)
Demandeur	DAIICHI SANKYO FRANCE
Classification ATC	- L Antinéoplasiques et immunomodulateurs - L01 Antinéoplasiques - L01X Autres antinéoplasiques - L01XC Anticorps monoclonaux - L01XC41 Trastuzumab déruxtécán

ENHERTU 100 mg,, 11 mai 2022

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