

Décision n°2022.0210/DC/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification et renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TRODELVY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 juin 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2021.0228 du 2 septembre 2021 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TRODELVY ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GILEAD SCIENCES reçue le 9 juin 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 juin 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 juin 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le médicament TRODELVY a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce le 2 septembre 2021 dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé ».

Depuis, il a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Le résumé des caractéristiques du produit accompagnant cette autorisation nécessite d'adapter la décision d'autorisation d'accès précoce susvisée concernant les nom et dosage du médicament.

Par conséquent, la décision n°2021.0228 du 2 septembre 2021 est modifiée comme suit :

- à l'article 1^{er}, les mots « *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 : Sacituzumab govitecan TRODELVY 180 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion du laboratoire GILEAD* » sont remplacés par les mots « *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 TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon (verre) Boîte de 1 flacon* »
- à l'article 2, les mots « et figurant à l'annexe III de la présente décision » sont supprimés.

Article 2

L'autorisation d'accès précoce ainsi modifiée est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 3

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 23 juin 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique Le Guludec
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Sacituzumab govitecan
TRODELVY, 200 mg****Poudre pour solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022**

- Cancer du sein
- Secteur : hôpital

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

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :
« Trodelvy est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie »

Sommaire

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

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de TRODELVY (sacituzumab govitecan), poudre pour solution à diluer pour perfusion délivrée le 02/09/2021 dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament TRODELVY (sacituzumab govitecan) a obtenu une AMM dans l'indication : « Trodelvy est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie » le 22 novembre 2021. Cette indication est totalement superposable à celle de l'accès précoce.

Dans son avis du 2 juin 2021, la Commission de la Transparence avait rendu un avis favorable à l'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM, avec un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie.

Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions.

2. Indication

➔ **Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce**

Trodelvy est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

Des modifications ont été apportées dans le RCP depuis l'octroi de l'accès précoce en date du 02/09/2021 :

- sur le dosage de TRODELVY (sacituzumab govitecan). Le nouveau dosage est de 200 mg, le précédent dosage était de 180 mg. Il n'y a pas eu de modifications de la posologie.
- sur les doses recommandées en cas d'effets indésirables (rubrique 4.2 du RCP);

4. Données issues du PUT-RD

Ce résumé couvre la 1ère période de l'AP du 2 novembre 2021 au 1er avril 2022.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 237 centres, représentés par 486 médecins ayant inclus au moins un patient, ont participé à l'Accès Précoce (AP).

Au cours de cette période, 1025 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 916 patients ont été inclus dans cet AP au regard des critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi ces patients, 44 provenaient de l'ex-ATUn et 872 ont été directement inclus dans l'AP. Dans cette analyse, seuls 372 des 916 patients (40,6%) ont été considérés comme exposés au traitement (confirmation d'administration de traitement reçue via des fiches de suivi).

- les caractéristiques des patients (ensemble des patients directement inclus dans l'AP)

L'âge médian des 872 patients directement inclus dans l'AP était de 58 ans. 90,7% avaient un score ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 15,5 mois (min : 0,2 – max : 215,7). Parmi eux, 16,1% présentaient des métastases cérébrales. Tous les patients inclus avaient reçu au moins 2 traitements systémiques avant de recevoir sacituzumab govitecan, dont au moins 1 au stade avancé de la maladie. 20,5% des patients avaient reçu 1 ligne de traitement au stade métastatique, 30,6% en avaient reçu 2 et 48,9% avaient reçu au moins 3 lignes de traitements.

- les conditions d'utilisations du médicament (patients considérés comme exposés au traitement avec fiches de suivi complétées)

Selon les données collectées, les 372 patients considérés comme exposés ont reçu un nombre médian de 2 cycles de traitement dans le cadre de l'AP. La durée médiane de suivi était de 1,5 mois (min : 0 – max : 4,6). Au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de dose a été rapportée chez 97 patients (26,1%). Un arrêt de traitement a été rapporté chez 87 patients (23,7%) (dont 49 pour progression de la maladie et 29 pour décès).

- les données d'efficacité du médicament, y compris l'efficacité liée à la qualité de vie, le cas échéant,

Concernant l'analyse des données d'efficacité, le laboratoire indique que les données collectées au cours de cette 1ère période de l'AP étaient immatures, ce qui limitait leur interprétation.

Concernant l'analyse des données de qualité de vie, après une durée médiane de suivi de 1,5 mois, le laboratoire indique dans son rapport qu'aucune dégradation du score de santé globale n'a été observée chez les patients ayant reçu le sacituzumab govitecan. Quelques améliorations de la qualité de vie ont été notées au cours du suivi, notamment sur les scores des fonctions physique, émotionnelle et sociales ainsi que sur les scores de symptômes suivants : douleur, insomnie et problèmes financiers. L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par le nombre de patients ayant rempli les questionnaires de qualité de vie (27,6%).

- les données de sécurité, en accord avec la réglementation en vigueur en matière de pharmacovigilance.

Concernant la sécurité (données recueillies sur la période 2 novembre 2021 – 30 Mars 2022) : 15 cas de pharmacovigilance dont 11 graves (aucun d'évolution fatale) incluant 24 effets indésirables pour sacituzumab govitecan (8 attendus et 16 inattendus) ont été rapportés pour les patients provenant de l'ATUn. Les EI les plus rapportés étaient des troubles généraux et des affections gastrointestinales.

Pour les patients directement inclus dans l'AP : 205 cas de pharmacovigilance incluant 512 effets indésirables ont été rapportés (261 attendus et 251 inattendus) Parmi ces 205 cas, 118 étaient considérés comme graves (dont 29 d'évolution fatale). Les EI les plus rapportés étaient des affections hématologiques, des troubles généraux et des affections gastrointestinales. Parmi les 29 cas d'évolution fatale, 6 rapportaient des effets indésirables conduisant au décès. Les EI ont été considérés comme liés au sacituzumab govitecan pour 1 cas. Pour les 5 autres cas, la causalité n'a pas été rapportée et des causes alternatives étaient présentes ; les cas ont été considérés comme liés au traitement par mesure conservatrice.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP. Les données collectées et analysées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du sacituzumab govitecan.

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

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 02/09/2022).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 02/09/2021, les recommandations de l'ESMO¹ et du NCCN² préconisent d'utiliser le sacituzumab govitecan chez les patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie quels que soient les antécédents de traitement et les marqueurs biologiques présents. En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 02/09/2021, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan), au regard des connaissances médicales avérées, dans la ou les indications faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 02/09/2021, les recommandations de l'ESMO et du NCCN le sacituzumab govitecan est le traitement recommandé des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie quels que soient les antécédents de traitement et les marqueurs biologiques présents. En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.

¹ Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Oct 13:S0923-7534(21)04498-7.

² NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 3.2022

→ Conclusion

Compte tenu de l'efficacité limitée des monochimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes, il n'existe pas de traitements appropriés en alternative à TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

S'agissant d'un traitement spécifique du cancer à visée curative pour une maladie dont le pronostic vital au stade avancé est engagé à court terme (médiane de survie de l'ordre de 14 mois au stade métastatique), la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

TRODELVY (sacituzumab govitecan) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité ou de sa sécurité.

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

5.5.1 Modalité de prise en charge

TRODELVY (sacituzumab govitecan) représente une nouvelle option de traitement du cancer du sein triple négatif qui est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé.

5.5.2 Données disponibles

Depuis le dépôt de demande initiale d'accès précoce (AP), une nouvelle analyse de suivi de l'étude ASCENT a été réalisée (médiane de suivi de 11,2 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et 6,3 mois dans le groupe TPC). Celle-ci a été déposée à la Commission de la Transparence dans le cadre de la demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 02/09/2021, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance issues du PUT-RD (données décrites dans la section 4. du présent avis)

5.5.3 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 02/09/2021, aucune nouvelle étude dans le cancer du sein n' a été initiée par le laboratoire.

5.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante

☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, TRODELVY (sacituzumab govitecan) demeure présumé innovant.

6. 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 et invalidante
- ➔ Il n'existe toujours pas de traitements appropriés dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ TRODELVY (sacituzumab govitecan), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

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

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : Date d'examen et d'adoption : 15/06/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (verre) Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 852 5 6)

Exploitant et le cas échéant mandataire	Gilead Sciences SAS
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 L'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 1.0).
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L01FX17

TRODELVY, 200 mg, 15 juin 2022

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