

N/Réf. : CIS 6 380 831 9

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

SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD 180 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

**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 : 28 juillet 21

Nom du demandeur : Gilead Sciences SAS

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : sacituzumab govitecan

Indication thérapeutique revendiquée : « 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 ».

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD dans l'indication thérapeutique :

« 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, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé »

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 cette indication thérapeutique.

Date : 24.08.21

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- ~~Annexe 2 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM~~

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.

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

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique et la sécurité virale étaient suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients. Par ailleurs, une demande d'AMM européenne a été déposée incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique ; ces données sont suffisantes pour permettre une utilisation du médicament en accès précoce.

Le laboratoire indique que le produit proposé pour l'accès précoce proviendra de deux sources d'approvisionnement différentes. Selon la source, celui-ci sera conforme aux données qualité spécifiées soit dans le dossier du médicament expérimental, soit dans le dossier d'AMM. L'évaluation de la qualité pharmaceutique a porté essentiellement sur la comparabilité des deux sources. Les sites et les procédés de fabrication sont identiques pour les deux sources, à l'exception d'un site additionnel utilisé uniquement dans le cadre des essais cliniques. Les contrôles portent sur les mêmes paramètres ; des données de stabilité supplémentaires ont été fournies dans le dossier de demande d'AMM et n'appellent pas d'objection majeure.

Ainsi, dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce, la qualité pharmaceutique et la sécurité virale sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients, quelle que soit la source de production.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Au plan non-clinique, les données versées à l'appui de la demande d'AMM en cours n'ont pas soulevé d'objection majeure. Le profil de sécurité est suffisamment établi.

- Au plan clinique :

Depuis le 7 avril 2021, la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une autorisation de mise sur le marché (AMM) américaine pour le sacituzumab govitecan dans l'indication suivante : " Trodelvy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, at least one of them for metastatic disease."

Il est à noter que le produit bénéficiait d'une AMM conditionnelle depuis le 22 avril 2020 dans l'indication suivante : " Trodelvy is a Trop-2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate indicated for the treatment of adult patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies for metastatic disease "

Le sacituzumab govitecan est en cours d'évaluation au niveau européen dans le cadre d'une demande d'AMM centralisée. Les résultats de l'évaluation en cours pourraient conduire à une AMM européenne en novembre/décembre 2021. L'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'AMM est la suivante :

"TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies, including at least one prior therapy for locally advanced or metastatic disease"

Les données cliniques en support de cette indication sont issues principalement de l'étude de phase III ASCENT (IMMU-132-05, NCT02574455).

Besoin médical / nombre de patients estimés :

Le cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital. La population cible de sacituzumab govitecan dans son indication du traitement de cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique, chez des patientes ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé, serait au maximum de 1 155 patients par an. Il existe un besoin médical important et mal couvert pour la prise en charge du cancer du sein triple négatif, particulièrement en 2ème ligne et plus, avec une nécessité de mise à disposition de nouveaux traitements efficaces permettant un gain de survie globale tout en conservant la qualité de vie. Le nombre de demandes d'autorisation d'accès compassionnels (AAC) en liste d'attente témoigne du fort besoin médical et de la demande dans cette indication. Depuis Décembre 2020, et malgré la très forte demande d'accès pour ce produit, un nombre limité de patients a été traité par le sacituzumab govitecan par le biais d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) puis d'AAC en France. Des tensions d'approvisionnement ont entraîné l'arrêt des ATUn par l'ANSM dès Janvier 2021 à la demande du laboratoire exploitant cette spécialité en France (seuls les renouvellements de traitement ont été octroyés par l'ANSM). Depuis le 3 juin 2021, la mise à disposition de sacituzumab govitecan pour un nombre supplémentaire de patients en France est possible, mais en nombre très limité dans un contexte d'approvisionnement toujours très restreint. Dans la mesure où les stocks actuellement disponibles ne permettent pas de répondre à la demande pour ce produit, un système d'autorisation roulant a été mis en place : 78 patientes sont traitées en continu par sacituzumab govitecan en France et un arrêt de traitement permet l'initiation d'un traitement pour un nouveau patient. Une liste d'attente est constituée et les AAC sont autorisées par l'ANSM par ordre chronologique de réception après vérification de l'éligibilité des patients aux critères d'octroi suivants :

Traitement des patients présentant un cancer du sein triple négatif métastatique ayant :

- Précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement en situation avancée ou métastatique (dont un anti-PARP si présence d'une mutation germinale BRCA1/2)
- Précédemment reçu un taxane (en situation néo-adjuvante, adjuvante ou avancée) sauf si inéligible à ce type de traitement
- Un bilan hématologique normal à l'initiation du traitement
- Une fonction rénale et hépatique adéquate à l'initiation du traitement
- En cas de métastases cérébrales : une stabilité des lésions depuis au moins 4 semaines
- Un statut de performance (ECOG) de 0, 1 ou 2
- Non préalablement traités par sacituzumab govitecan
- Et non éligibles à un essai clinique actuellement en cours en France et dont le traitement ne peut pas être différé

Ainsi l'indication retenue pour l'octroi des AAC est plus restreinte que l'indication revendiquée pour l'autorisation d'accès précoce (qui elle, correspond à la demande d'AMM centralisée européenne pour TRODELVY et à l'AMM américaine octroyée par la FDA), en raison d'un accès limité au produit liée à des difficultés de production du laboratoire.

Les critères cités ci-dessus ont été discutés et validés avec les professionnels de santé et l'association de patient « Les Triplettes Roses ».

Rapport efficacité/effets indésirables :

L'ANSM considère que le rapport efficacité/effets indésirables de sacituzumab govitecan est présumé positif en l'état actuel des données issues d'une étude de phase III (ASCENT) menée dans la population d'intérêt et fondée sur une comparaison entre sacituzumab govitecan et une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (eribuline, capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine), représentant les traitements recommandés en 2ème ligne ou plus du traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

Dans la population en intention de traiter (ITT), le sacituzumab govitecan a démontré :

- Une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 57% (HR=0,43, IC95 [0,35 ; 0,54] ; $p < 0,0001$), par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur. La médiane de survie sans progression (SSP) était de 4,8 mois vs 1,7 mois;

- Une réduction statistiquement significative du risque de décès de 49% (HR=0,51, IC95 [0,41 ; 0,62] ; p < 0,0001), par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur. La médiane de survie globale était de 11,8 mois vs 6,9 mois.

97,7% des patients traités dans le bras sacituzumab govitecan ont présenté un évènement indésirable relié contre 85,7% dans le bras contrôle. Les évènements indésirables reliés les plus fréquemment observés dans le bras sacituzumab govitecan étaient la diarrhée (65,1% versus 17%), la neutropénie (64% versus 43,8%), la nausée (62,4% versus 30,4%), la fatigue (51,6% versus 39,7%), l'alopécie (46,9% versus 16,1%), l'anémie (39,5% versus 27,7%), la constipation (37,2% versus 23,2%) et les vomissements (33,3% versus 16,1%).

26,7% des patients dans le bras sacituzumab govitecan ont présenté au moins un évènement indésirable grave versus 28,1% dans le bras contrôle. Les évènements indésirables graves les plus fréquemment observés avec sacituzumab govitecan étaient la neutropénie (5%), la diarrhée (3,5%), la neutropénie (2,7%) et la pneumonie (2,7%).

Une interruption définitive du traitement en raison d'un évènement indésirable a été nécessaire chez 4,7% des patients traités dans le bras sacituzumab govitecan versus 5,4% dans le bras contrôle, principalement en raison d'une fatigue (0,8%) et d'une pneumonie (0,8%)

Deux évènements indésirables d'évolution fatale ont été rapportés dans les deux essais menés avec sacituzumab govitecan dans la population cancer du sein triple négatif (IMMU-132-01 and IMMU-132-05): insuffisance respiratoire et métastase du système nerveux central.

En comparaison à la mono-chimiothérapie du bras contrôle, il existe un taux plus élevé d'évènements hématologiques (neutropénie sévère) et gastro-intestinaux (diarrhée sévère). Cependant, ces toxicités restent gérables avec l'utilisation de G-CSF et modifications de doses, conduisant à peu d'arrêt définitif du traitement.

La qualité de vie a été analysée par le biais d'une étude post-hoc (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) à l'aide de l'auto-questionnaire validé et spécifique à l'oncologie : l'EORTC-QLQ-C30. Les résultats suggèrent que le sacituzumab govitecan conduit à une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie générale des patients par rapport aux mono-chimiothérapies utilisées habituellement. Ceci était objectivé notamment par des gains sur les fonctions physique et émotionnelle et une réduction des symptômes de fatigue, de douleur et de dyspnée. Il était toutefois observé une augmentation de l'impact des diarrhées sur la qualité de vie dans le groupe sacituzumab govitecan.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament **SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD** dans l'indication thérapeutique :

« 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, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé »

Cette indication correspond à l'indication revendiquée dans la demande d'AMM européenne du sacituzumab govitecan. Elle correspond également à l'AMM américaine octroyée par la FDA en avril 2021. L'indication proposée pour l'autorisation d'accès précoce est plus élargie que celle définie dans le cadre des autorisations accès compassionnels dans la mesure où une mise à disposition de traitements en nombre suffisant pourra être assurée par le laboratoire dès novembre 2021.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.