

Décision n°2022.0275/DC/SEM du 21 juillet 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 21 juillet 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 pour la spécialité ENHERTU reçue le 11 avril 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 22 avril 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 26 avril 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 avril 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 13 juillet 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 juillet 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 présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab ».

Le laboratoire DAIICHI SANKYO France 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. Le cancer gastrique, et plus précisément le sous-type d'adénocarcinome – forme histologique majoritairement retrouvée - localement avancé et/ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles. Le cancer de l'œsophage est un cancer avec un pronostic vital engagé à court terme : la médiane de survie globale à 5 ans est de l'ordre de 18%, tous stades confondus, en France.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où l'efficacité de LONSURF, seul médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, est limitée avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard de l'absence de traitement approprié.

- 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 et ce malgré un profil de tolérance certes connu mais notamment marqué par de l'hématotoxicité et des cas de pneumopathies interstitielles, ainsi que des incertitudes quant à la transposabilité des résultats encourageants mis en évidence dans la population asiatique vers la population caucasienne. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et il dispose d'un plan de développement adapté.

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 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab déruxtécan),

du laboratoire DAIICHI SANKYO France

dans l'indication « en monothérapie, dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

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 21 juillet 2022

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****trastuzumab déruxtécan
ENHERTU 100mg,****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 20 juillet 2022**

- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique
- 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 : en monothérapie, dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
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	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	14
6.	Recommandation de la Commission	14
7.	Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane), 100mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication « en monothérapie, dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab », 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 (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 12 octobre 2021.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 13/07/2022.

L'indication sollicitée pour l'accès précoce est **plus restreinte** que celle demandée auprès de l'EMA.

Indication de l'AMM (en cours d'évaluation par l'EMA)	Indication sollicitée dans la demande d'accès précoce pré-AMM
En monothérapie, dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement une ligne de traitement anti-HER2	En monothérapie, dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab .

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

En monothérapie, dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab.

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

« En monothérapie 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 ».

3. Posologie et mode d'administration

« Cancer gastrique

La dose recommandée d'Enhertu est de 6,4 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.

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. En fonction de la tolérance du patient, des antiémétiques peuvent être administrés conformément à la pratique locale pour la prévention ou la prise en charge des nausées et vomissements.

Le débit de perfusion doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient présente des symptômes liés à la perfusion. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement en cas de réactions sévères à la perfusion ».

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 médicaments agréés à l'usage des collectivités d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans l'indication concernée.

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

➔ Cancer gastrique

Le cancer gastrique est le deuxième cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 560 nouveaux cas en 2018¹.

Le cancer gastrique, et plus précisément le sous-type d'adénocarcinome – forme histologique majoritairement retrouvée - localement avancé et/ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles. Des données américaines relèvent que la survie à 5 ans à un stade métastatique est de l'ordre de 6%².

La surexpression de la protéine HER2 concernerait entre 12 à 23% des adénocarcinomes gastriques³, et sa valeur pronostique n'est à ce jour pas établie.

➔ Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence d'environ 5 450 nouveaux cas en 2018¹.

On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :

- le carcinome épidermoïde, le sous-type le plus fréquent principalement localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage ;
- l'adénocarcinome qui se situe le plus souvent au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et à la jonction œsogastrique (JGO). En 2018, le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

² American Cancer society. Données issues du registre SEER (2011-2017). Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

³ NCCN guidelines. Gastric Cancer. Version 2.2022

Les tumeurs de la jonction œsogastrique (JGO) sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JGO selon la classification de Siewert⁴ :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JGO ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JGO ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JGO.

Les tumeurs de la JGO représentent un tiers de tous les nouveaux cas de cancer de l'œsophage et de l'estomac⁴. Selon les sources, la surexpression de la protéine HER2 concernerait entre 4 et 45% des tumeurs de la JGO, mais est plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes (15-30 %) que dans les carcinomes épidermoïdes (5-13 %) ⁵.

Le plus souvent asymptomatiques aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques tels qu'une dysphagie, une perte de poids, une odynophagie, une dyspepsie, des douleurs thoraciques ou des signes de saignements gastro-intestinaux.

Il s'agit d'un cancer avec un pronostic vital engagé à court terme : la médiane de survie globale à 5 ans est de l'ordre de 18%, tous stades confondus, en France⁶.

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

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique^{7,3,5}

En cas de cancer localement avancé ou métastatique avec une surexpression HER2+, les traitements recommandés en 1^{ère} ligne sont la bi-chimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine, associée à une thérapie ciblée par anti-HER2 (trastuzumab) pendant 6 cycles puis trastuzumab en monothérapie.

En 2^{ème} ligne, la prise en charge rejoint celle des adénocarcinomes non HER2+ avec comme principe de ne pas choisir un traitement comportant des molécules utilisées en 1^{ère} ligne : une monochimiothérapie à base de docétaxel ou d'irinotécan est recommandée. Il est à noter que la bithérapie ramucirumab (CYRAMZA) et paclitaxel⁸ est également envisagée en 2^{ème} ligne.

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de 2019 évoque comme options thérapeutiques de 2^{ème} ligne, selon avis d'experts, la monochimiothérapie à base de paclitaxel, les protocoles à base de 5-FU tels que FOLFOX (oxaliplatine) et FOLFIRI (irinotécan), et l'association 5-FU et mitomycine C.

⁴ Chevallay M. et al. Diagnostic et prise en charge du cancer de la jonction œsogastrique. Revue médicale suisse. Chirurgie N°567. 14 juin 2017.

⁵ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. Version 2.2022.

⁶ Cariou M. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Œsophage. Publié en septembre 2020.

⁷ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre 2 « Cancer de l'estomac ». Version du 24/06/2019.

⁸ HAS. Avis de la Commission concernant la spécialité CYRAMZA (ramucirumab) en date du 17/06/2015. SMR modéré et ASMR V en association au paclitaxel, lorsque la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER2.

En 3^{ème} ligne et plus, une chimiothérapie cytotoxique peut être proposée si elle n'a pas été utilisée précédemment. La spécialité LONSURF (trifluridine / tipiracil) a également l'AMM en 3^{ème} ligne et a reçu un avis favorable au remboursement en 2020⁹.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'ENHERTU (trastuzumab déruxatécan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab.

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) ARROW GENERIQUES et autres génériques	Non	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaisons	Oui
LONSURF (trifluridine / tipiracil) BMS	Non	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traitement systémique au stade avancé de la maladie et ayant un score de performance PS-ECOG de 0 ou 1	24/06/2020 EI	Modéré	ASMR V dans la prise en charge	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité CYRAMZA (ramucirumab) en association au paclitaxel ne peut pas être retenue comme CCP en 3^{ème} ligne car elle est uniquement prise en charge en 2^{ème} ligne (après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab).

Le docétaxel a l'AMM en association avec le cisplatine et le 5-FU chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Il est recommandé et utilisé hors AMM en 2^{ème} ligne et plus.

L'irinotécan et le paclitaxel n'ont pas l'AMM dans le cancer gastrique ou de la JGO mais sont recommandés et utilisés en 2^{ème} ligne et plus.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

⁹ HAS. Avis de la Commission concernant la spécialité LONSURF (trifluridine / tipiracil) en date du 24/06/2020. SMR modéré, ASMR V dans l'indication AMM, chez les patients présentant un score ECOG 0 ou 1.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à ENHERTU (trastuzumab déruxtécán), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

L'utilisation d'une monochimiothérapie à base d'irinotécán, de docétaxel ou de paclitaxel en 3^{ème} ligne est réalisée hors AMM.

Une seule spécialité dispose d'une AMM en 3^{ème} ligne : LONSURF (trifluridine / tipiracil). L'avis de la Commission en date du 24 juin 2020 portait sur des patients ayant un score de performance PS-ECOG de 0 ou 1. Il est à noter que les données cliniques étaient issues d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo. Une faible quantité d'effet a été retenue par la Commission avec une différence en médiane de survie globale de 2,1 mois (HR= 0,69 ; IC_{95%} [0,560 ; 0,855]) et en médiane de survie sans progression de 6 jours.

→ Conclusion

Compte-tenu du besoin médical insuffisamment couvert, et dans la mesure où l'efficacité de LONSURF (trifluridine / tipiracil) actuellement utilisé est limitée avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare 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 13/07/2022 que l'efficacité et la sécurité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

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

La spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est d'apporter un changement dans la prise en charge, en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de :

- l'étude de phase II (DESTINY-Gastric01) randomisée, en ouvert, comparative versus chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (irinotécan ou paclitaxel), réalisée en Asie ;
- l'étude complémentaire de phase II (DESTINY-Gastric02), non comparative réalisée aux Etats-Unis et en Europe, chez des patients en 2^{ème} ligne après un traitement par trastuzumab.

4.5.2.1 Efficacité

➔ Etude pivotale DESTINY-Gastric01

Méthodologie de l'étude

DESTINY-Gastric01 est une étude de phase II de supériorité réalisée exclusivement en Asie, randomisée, en ouvert. L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance du trastuzumab déruxécane (T-DXd) par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (irinotécan ou paclitaxel).

Les patients inclus (cohorte principale¹⁰) étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement ayant inclus une fluoropyrimidine, un sel de platine et du trastuzumab. La randomisation a été réalisée selon un ratio 2:1 en faveur du T-DXd.

L'analyse principale a été réalisée sur la base de l'extraction des données en date du 08 novembre 2019. Le critère de jugement principal, taux de réponse objective (critère radiologique), a été évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) toutes les 6 semaines, selon les critères RECIST v1.1, dans la population RES (*response evaluable set*) composée des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement étudié et disposant au moins d'une évaluation tumorale par le CRI à l'inclusion et post-inclusion.

L'analyse intermédiaire (gel de la base en date du 03 juin 2020) du critère de jugement secondaire hiérarchisé, la survie globale, a été réalisée après la survenue de 133 décès soit une médiane de suivi de 10,4 mois. La population analysée était la population FAS (*full analysis set*) composée des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (traitement assigné à la randomisation).

Les critères tels que la survie sans progression, la durée de la réponse, le taux de contrôle de la maladie et le délai avant échec du traitement étaient des critères secondaires exploratoires.

Effectifs et caractéristiques des patients

A la date du 08 novembre 2019 (gel des données pour l'analyse principale du critère de jugement principal), 188 patients ont été randomisés¹¹ :

- 126 patients ont été inclus dans le groupe T-DXd ;
- 62 patients dans le groupe traitement au choix de l'investigateur (TPC), 55 patients traités par irinotécan et 7 par paclitaxel.

Les patients avaient un âge moyen de 66 ans, avec une majorité de sujets masculins (76% au total). La localisation de la tumeur était en grande majorité l'estomac (86,4 % dans le groupe T-DXd et 88,7 % dans le groupe TPC, avec une surexpression HER2 de niveau IHC3+ (76,5% des patients). Tous les patients inclus avaient reçu au moins 2 lignes de traitement (55,6 % avaient reçu 2 lignes).

¹⁰ Il est à noter que deux cohortes exploratoires ont également été constituées, composées de patients naïfs de traitement anti-HER2. Les résultats n'ont pas été versés au dossier étant donné que les critères d'inclusion des patients ne correspondaient pas à l'indication sollicitée dans le cadre de l'accès précoce.

¹¹ Le nombre de sujets nécessaires dans la cohorte principale a été calculé en prenant l'hypothèse d'un taux de réponse objective de 15% dans le groupe TPC et de 40% dans le groupe T-DXd. Cela fournirait à l'étude une puissance de 92,9%, avec un risque alpha bilatéral de 0,05.

Le tableau ci-dessous présente les principaux traitements anticancéreux antérieurement reçus par les patients :

Tableau 1 : Traitements anticancéreux antérieurs - Etude DESTINY-Gastric01 (Population FAS)

	Groupe T-DXd (N=125)	Groupe TPC (N=62)
Tégafur/giméracil/otéracil (TEYSUNO ¹²)	61 (48,8)	29 (46,8)
Capécitabine	93 (74,4)	6 (9,7)
Cisplatine	79 (63,2)	41 (66,1)
Oxaliplatine	61 (48,8)	37 (59,7)
Paclitaxel	86 (68,8)	27 (43,5)
Docétaxel	9 (7,2)	46 (74,2)
Irinotécan	8 (6,4)	1 (1,6)
Trastuzumab	125 (100)	62 (100)
Ramucirumab	94 (75,2)	41 (66,1)

Principaux résultats

Le critère de jugement principal qui est le taux de réponse objective (TRO) a été analysé sur l'extrac-tion de base réalisé le 08 novembre 2019 (suivi médian de 7,5 mois), dans la population RES (*res-ponse evaluable set*) et par un comité de relecture indépendant (CRI). **Le TRO a été statistiquement plus élevé dans le groupe T-DXd que dans le groupe TPC : 51,3 % versus 14,3 % (p < 0,0001).**

Le détail des types de réponses est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Type de réponses obtenues dans l'étude DESTINY-Gastric01 (population RES)

	Groupe T-DXd (N=119)	Groupe TPC (N=56)
ORR, évaluée par le CRI		
Nombre de répondeurs (%)	61 (51,3)	8 (14,3)
Meilleure réponse objective		
Réponse complète (CR)	11 (9,2)	0
Réponse partielle (PR)	50 (42,0)	8 (14,3)
Maladie stable (SD)	42 (35,3)	27 (48,2)
Progression de la maladie (PD)	14 (11,8)	17 (30,4)
Non évaluable (NE)	2 (1,7)	4 (7,1)

Dans le groupe T-DXd, 11 patients (9,2 %) ont eu une réponse complète, 50 patients (42,0 %) ont une réponse partielle. Dans le groupe TPC, la meilleure réponse obtenue était la réponse partielle pour 8 patients (14,3 %), et une maladie stable pour 27 patients (48,2 %).

¹² La Commission a voté un SMR insuffisant dans son avis du 03/10/2012, dans l'indication AMM du traitement du cancer gas-trique avancé en combinaison avec le cisplatine.

La survie globale (SG) était un critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué dans la population FAS (*full analysis set*). L'analyse sur la base du 08 novembre 2019 devait être une analyse intermédiaire, qui a finalement été considérée comme l'analyse principale.

A la date du 08 novembre 2019, 101 décès avaient été observés : 62 dans le groupe T-DXd (49,6 %) et 39 dans le groupe TPC (62,9 %).

La médiane de SG était de 12,5 mois dans le groupe T-DXd versus 8,4 mois dans le groupe TPC, soit un gain absolu de 4,1 mois en faveur du groupe T-DXd (HR = 0,59, IC_{95%} : [0,39 ; 0,88] ; p=0,0097¹³).

A la date du 03 juin 2020 (date d'extraction finale), 133 décès ont été observés : 84 dans le groupe T-DXd (67,2 %) et 49 dans le groupe TPC (79,0 %). La médiane de SG a été respectivement de 12,5 mois et de 8,9 mois soit une différence de 3,6 mois (HR= 0,60, IC_{95%} : [0,42 ; 0,86]).

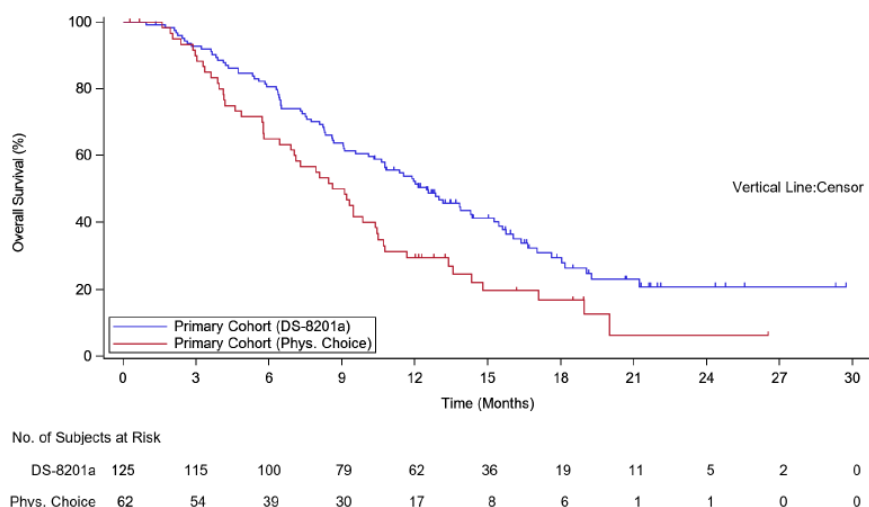


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de survie globale (Population FAS - analyse finale)

→ Etude complémentaire DESTINY-Gastric02

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique non comparative, réalisée aux Etats-Unis et en Europe. Les patients inclus étaient atteints d'un cancer gastrique ou de la JOG ayant reçu une ligne de traitement préalable comprenant du trastuzumab (soit une utilisation d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en 2^{ème} ligne). A noter que la ligne de traitement est différente de celle de l'étude DESTINY-Gastric01 qui était en 3^{ème} ligne.

Au total, 79 patients ont été inclus dans l'étude et ont tous été traités par ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) (T-DXd). Les données ont été extraites en date du 09 avril 2021. L'étude est toujours en cours.

L'âge médian des patients était de 60,7 ans. Une majorité des patients étaient atteints d'un cancer de la JOG (n=52 ; 65,8 %), contre environ un tiers d'un cancer de l'estomac (n=27 ; 34,2 %). La quasi-totalité des patients avaient reçu une seule ligne de traitement systémique anti-cancéreux antérieur par trastuzumab (96,2%), le plus souvent au stade métastatique (86,1%).

¹³ Le seuil de significativité était fixé à 0,0202 selon la procédure d'O'Brien et Fleming (fonction de dépense du risque alpha pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SG).

Du fait de la méthodologie de l'étude (étude non comparative), les résultats sont présentés à titre informatif. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective évalué par un CRI. Il a été évalué à 38,0 %, IC_{95%} : [27,3 ; 49,6].

4.5.2.2 Tolérance

→ Données issues des études DESTINY-Gastric01 et DESTINY-Gastric02

Etude pivotale DESTINY-Gastric01

A la date du 03 juin 2020, la population de tolérance (*safety set*) était constituée de 125 patients dans le groupe T-DXd (sur 126 patients randomisés) et de 62 patients dans le groupe TPC.

Le temps d'exposition médian était bas dans les deux groupes, et déséquilibré avec 4,60 mois dans le groupe T-DXd et de 2,76 mois dans le groupe TPC.

Le tableau suivant présente la synthèse des événements indésirables (EI) notifiés dans l'étude DESTINY-Gastric01.

Les EI considérés comme liés au traitement ont concerné 122 patients (97,6 %) dans le groupe T-DXd et 56 patients (90,3 %) dans le groupe TPC. Ceux de grades ≥ 3 , considérés comme liés au traitement, ont concerné respectivement 75,2 % et 43,5 % des patients.

Tableau 3 : synthèse des EI notifiés durant l'étude DESTINY-Gastric01

	Groupe T-DXd N=125	Groupe TPC Total N=62
EI	125 (100,0)	61 (98,4)
EI liés au traitement	122 (97,6)	56 (90,3)
EIG	56 (44,8)	16 (25,8)
EIG liés au traitement	30 (24,0)	5 (8,1)
EI grades ≥ 3	107 (85,6)	35 (56,5)
EI grades ≥ 3 liés au traitement	94 (75,2)	27 (43,5)
EI ayant mené à l'arrêt du traitement	22 (17,6)	4 (6,5)
EI ayant mené à l'arrêt du traitement et lié au traitement	14 (11,2)	3 (4,8)
EI ayant entraîné une réduction de dose	40 (32,0)	21 (33,9)
EI ayant entraîné une réduction de dose et lié au traitement	38 (30,4)	21 (33,9)
EI ayant entraîné l'interruption du traitement	79 (63,2)	23 (37,1)
EI ayant entraîné l'interruption du traitement et lié au traitement	65 (52,0)	19 (30,6)
EI ayant conduit au décès	8 (6,4)	2 (3,2)
Décès jugé relié au traitement	1 (0,8)	0

Concernant les **EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés** :

- dans le groupe T-DXd : la neutropénie (n=62 ; 49,6 %), l'anémie (n=48 ; 38,4 %), la leucopénie/lymphopénie (n=26/n=15 ; 20,8 %/12 %), la perte d'appétit (n=21 ; 16,8 %) et la thrombopénie (n=14 ; 11,2 %) ;
- dans le groupe TPC, il s'agissait de la neutropénie et l'anémie (n=14 ; 22,6 % chacun), la perte d'appétit (n=8 ; 12,9 %) et la leucopénie (n=7 ; 11,3 %).

Concernant les **EI de grades ≥ 3 considérés comme liés au traitement**, les plus fréquemment rapportés dans le groupe T-DXd correspondaient à de l'hématotoxicité (neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie et thrombopénie). Dans le groupe TPC, il s'agissait principalement de cas de neutropénie, d'anémie et de leucopénie.

Concernant les **EI graves considérés comme liés au traitement**, ils ont concerné 30 patients (24,0 %) dans le groupe T-DXd et 5 patients (8,1 %) dans le groupe TPC. Les plus fréquemment rapportés étaient la perte d'appétit (6,4 % versus 1,6 %) et la pneumopathie inflammatoire (4 % versus 0).

Respectivement 22 patients du groupe T-DXd (17,6 %) et 4 patients (6,5 %) ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un EI.

Les pneumopathies inflammatoires et interstitielles diffuses sont des EI d'intérêt particulier. Elles ont été considérées comme liées au traitement chez 16 patients du groupe T-DXd (12,8 %), dont 3 cas de grade 3-4.

Un décès a été relié au traitement par ENHERTU (trastuzumab déruxtécane). Il s'agissait d'un cas de pneumonie. La cause principale de décès était par ailleurs la progression de la maladie (respectivement 80 (64,0 %) et 46 (74,2 %) cas dans chaque groupe).

Etude complémentaire DESTINY-Gastric02

Dans cette étude, le temps d'exposition au traitement était de 4,3 mois, soit comparable à celui de l'étude pivotale.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les nausées (65,8 %), les vomissements (41,8 %), la fatigue (40,5 %), l'anémie, les diarrhées et la perte de poids (34,2 % chacun).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI grave ou au moins un EI de grade ≥ 3 considéré comme lié au traitement était de 10,1% et de 26,6%.

Six cas (7,6 %) de pneumopathie interstitielle diffuse ont été considérés comme liés au traitement, dont un cas ayant entraîné la mort d'un patient.

Neuf patients sont décédés suite à un EI.

➔ Données issues du PGR et du PSUR

La dernière version du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen correspond à la version 1.2 approuvée par l'EMA en date du 10 novembre 2021¹⁴.

Risques importants identifiés	- Pneumopathie interstitielle/pneumopathie inflammatoire - Dysfonction ventriculaire gauche
Risques importants potentiels	- Toxicité embryofœtale - Risque d'erreur médicamenteuse
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave - Tolérance à long terme

Le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) couvre la période du 20 juin 2021 au 19 décembre 2021.

Au total, 3 200 patients ont été exposés à au moins une dose d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en monothérapie ou en association. Soixante cas de pneumopathies interstitielles liés au traitement ont été rapportés dont 49 considérés comme graves, et 4 qui ont entraîné le décès.

¹⁴ La spécialité ENHERTU a également l'AMM et est pris en charge dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résectable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.

4.5.3 Plan de développement

Une étude de phase III (DESTINY-Gastric04), randomisée, comparative versus ramucirumab + paclitaxel, est actuellement en cours. Les patients inclus sont atteints d'un cancer de l'estomac ou de la JGO HER2+ et ont reçu un traitement à base de trastuzumab. L'objectif principal est donc d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en 2^{ème} ligne.

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce :

- les données issues d'une étude de phase II DESTINY-Gastric01, contrôlée versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (irinotécán ou paclitaxel) menée chez 188 patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction oesogastrique préalablement traités par au moins deux lignes de traitement ;
- la supériorité démontrée d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en termes de taux de réponse objective (critère principal) et de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) versus une chimiothérapie cytotoxique (irinotécán ou paclitaxel) évaluée par le comité de revue indépendant ;
- les données confirmant le profil de tolérance déjà connu de la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) ;
- le besoin insuffisamment couvert ;
- le plan de développement adapté qui pourra confirmer les données préliminaires issues de l'étude complémentaire de phase II non comparative DESTINY-Gastric02 en 2^{ème} ligne, positionnement de la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) revendiquée dans l'AMM actuellement en cours d'évaluation ;

et malgré :

- la réalisation de l'étude pivotale DESTINY-Gastric01 uniquement en Asie, interrogeant sur la transposabilité des résultats, certes encourageants, dans la population caucasienne, prenant en compte notamment une épidémiologie, des facteurs de risque, du type de tumeur, des modalités de prise en charge (dépistage) qui diffèrent entre les deux populations ;
- un profil de tolérance, certes connu, mais marqué notamment par une hématotoxicité importante et un risque de pneumopathies interstitielles ;

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 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 des critères satisfaits, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) 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, rare et invalidante ;
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :
 - la spécialité LONSURF (trifuridil/tipiracil), ayant l'AMM en 3^{ème} ligne dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac et de la JGO, mais ayant démontré une faible quantité d'effet versus placebo et non versus les alternatives disponibles (différence en médiane de survie globale de 2,1 mois (HR= 0,69 ; IC95% [0,560 ; 0,855]) et en médiane de survie sans progression de 6 jours) ;
 - l'usage de monochimiothérapie (irinotécan, docétaxel, paclitaxel) réalisé en hors AMM ;
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié
- ➔ ENHERTU (trastuzumab déruxtécane), dans l'indication considérée, 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 ;
 - et malgré un profil de tolérance certes connu mais notamment marqué par de l'hématotoxicité et des cas de pneumopathies interstitielles, ainsi que des incertitudes quant à la transposabilité des résultats encourageant mis en évidence dans la population asiatique vers la population caucasienne ;
 - le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et il dispose d'un plan de développement adapté

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JGO) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). ».

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.

La Commission rappelle qu'une surveillance particulière doit être réalisée quant à la survenue d'une pneumopathie interstitielle, événement indésirable potentiellement grave connu du traitement par ENHERTU (trastuzumab déruxtécane).

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 28/04/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 13/07/2022 Date d'examen et d'adoption : 20/07/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon de 10 ml (UCD : 9001055)
Demandeur	DAIICHI SANKYO France SAS
Classification ATC	L01FD04 trastuzumab déruxtécán

ENHERTU 100mg., 20 juillet 2022

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