

N/Réf. : 6 364 808 1

**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**

« ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab déruxtécán) »

**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 : 22 juillet 2022 complétée le 23 septembre 2022.

Nom du demandeur : DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S.

Dénomination du médicament : ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : trastuzumab déruxtécán

Indication thérapeutique revendiquée :

« Enhertu en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique qui ont reçu un traitement systémique antérieur au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante.

Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+) doivent aussi avoir reçu ou être inéligibles à une hormonothérapie. »

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique modifiée suivante :

« Enhertu en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les six mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante.

Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie»

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.

Fait à Saint-Denis :

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.

ENHERTU 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab déruxtécane) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans l'indication suivante : ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résectable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2. En deuxième ligne de traitement, un accès précoce est actuellement en cours en France.

Il dispose également d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pré-AMM pour le traitement de patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2-positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab.

La Food and Drug Administration (FDA) a autorisé le 05 août 2022 ENHERTU dans l'indication faisant l'objet du présent avis sur la base des données de l'étude pivot DESTINY-Breast04 (DB04) présentée ci-dessous. Cette nouvelle indication est actuellement en cours d'évaluation au niveau européen.

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

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique :

Le trastuzumab déruxtécane (T-DXd) est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 lié de façon covalente au déruxtécane (DXd), un inhibiteur de la topoisomérase I.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier des cancers chez la femme en France avec 58 459 nouveaux cas diagnostiqués et près de 12 146 décès rapportés en 2018. Il représente 33% des cancers féminins¹. Les cancers du sein peuvent être classés en différents sous-types définis à partir de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) et de l'expression des récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, Human Epidermal growth factor Receptor 2) au niveau des cellules tumorales. Historiquement, les cancers du sein étaient classés de façon dichotomique en tumeurs HER2+ (IHC [ImmunoHistoChimie] 3+ ou 2+ avec amplification en hybridation in situ [ISH+]) et tumeurs HER2- (IHC 0 ou 1+ ou IHC 2+ ISH-). Un changement de paradigme introduit la notion de faible expression de HER2 défini comme un score IHC 1+ ou 2+ ISH-. A noter que cette nouvelle définition recoupe donc en partie la définition donnée jusqu'ici aux cancers du sein HER2- (exclue les scores IHC 0).

A l'heure actuelle, la prise en charge du cancer du sein HER2-faible se base sur les recommandations de traitement du cancer du sein luminal (RH+/HER2-) et triple négatif (RH-/HER2-).

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du T-DXd en monothérapie (5,4 mg/kg toutes les 3 semaines) dans l'indication revendiquée pour la présente demande repose sur les résultats de l'étude de phase III DESTINY-BREAST04 (DB04) de supériorité, contrôlée, randomisée, en ouvert *versus* un traitement laissé au choix de l'investigateur (TPC : capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel), traitements standards dans ces lignes de traitements. L'étude comprenait deux cohortes : les patients positifs pour les récepteurs hormonaux (RH+/HER2-faible) et les patients négatifs pour les récepteurs hormonaux (RH-/HER2-faible). Une stratification de la randomisation était prévue notamment sur le statut des RH, facteur pronostique important, ainsi que sur le nombre de ligne antérieure de chimiothérapie(s) reçue(s). Les patients devaient avoir été précédemment traités par au moins une et au plus deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique. Si une récurrence a été observée dans les 6 mois après la chimiothérapie (néo)adjuvante, le traitement adjuvant a compté

¹ Institut National du Cancer (INCa) - Panorama des cancers en France - Edition 2021. 2021

pour une ligne de chimiothérapie. Les patients RH+ devaient également avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et ne plus y être éligibles. Les critères de jugement de Survie Sans Progression (SSP) et Survie Globale (SG) ont été analysés selon une séquence hiérarchique prévue au protocole (hiérarchiquement, critère de jugement principal : SSP RH+ et critères de jugement secondaires : SSP ITT, SG RH+ et SG ITT). Le choix des critères d'évaluation et la revue de ces critères par un comité de revue indépendant (CRI) permet l'évaluation du bénéfice clinique du T-DXd et limite le biais d'évaluation des résultats dû au caractère ouvert de l'étude.

Au total 557 patients d'expression HER2-faible ont été randomisés dans l'étude DB04 (population ITT). La majorité des patients inclus (89,6%, n=499) étaient positifs pour les récepteurs hormonaux (RH+/HER2-faible) et seulement 58 patients étaient RH-/HER2-faible (10,4%).

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la tumeur à l'inclusion étaient globalement similaires entre les deux groupes de traitement.

Chez les patients RH+/HER2-faible, 99,2% avaient reçu un traitement antérieur par hormonothérapie, le nombre médian de lignes antérieures d'hormonothérapie était de 2 (plage : 0 à 9). 70 % avaient reçu un traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 et 24,9% de l'évérolimus. 99,8% avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie. Le nombre médian de lignes antérieures de chimiothérapie était de 2 (plage : 0 à 5).

Chez les patients RH-/HER2-faible, 22,2% avaient reçu un traitement antérieur par immunothérapie. 100% avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie, le nombre médian de lignes antérieures de chimiothérapie était de 2 (plage : 1 à 4). Dans le contexte métastatique, les patients avaient reçu une médiane de 3 lignes antérieures de traitement systémique (plage : 1 à 9), 57,6 % avaient reçu 1 ligne antérieure de chimiothérapie et 40,9 % avaient reçu 2 lignes antérieures de chimiothérapie ; 3,9 % avaient présenté une progression précoce (progression dans le contexte (néo) adjuvant).

Dans la population ITT, avec un suivi médian de 16,1 mois (PFS ; maturité : 66,4%) et 18,4 mois (OS ; maturité : 42,9%) - Data cut-off : 22/01/22 :

- médiane de SSP : gain absolu de +4,8 mois avec T-DXd (9,9 mois versus 5,1 mois). Cette différence est considérée comme cliniquement pertinente (HR= 0,50, IC95 [0,40 ; 0,63] ; p<0,0001).
- médiane de SG : gain absolu de +6,6 mois avec T-DXd (23,4 mois versus 16,8 mois). Cette différence est considérée comme cliniquement pertinente (HR= 0,6408, IC95 [0,4903 ; 0,8375] ; p=0,001).
- taux de réponse objective confirmée évalué par le CRI : multiplié par 3,2 avec le T-DXd (différence : +36,0 points, pnominal <0,0001). Environ la moitié des patients inclus dans le groupe T-DXd ont atteint une réponse partielle au traitement et 13 patients (3,5%) ont atteints une réponse complète vs. 15,2% de réponse partielle et seulement 2 patients (1,1%) en réponse complète dans le bras TPC.
- durée médiane de la réponse : gain de +3,9 mois avec le T-DXd (10,7 mois versus 6.8 mois).

Des résultats de SSP et SG homogènes en faveur de T-DXd sont observés dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis et notamment sur le statut des RH (RH+ ou RH-) et sur le nombre de lignes de chimiothérapies antérieures reçues (1 ou 2).

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais des questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30, EORTC CLC-BR23 et générique EQ-5D-5L. Ces données, bien qu'attendues, restent cependant difficilement interprétables car exploratoires et dans ce contexte d'étude en ouvert (questionnaires auto-complétés par les patients). Il semble que l'utilisation du T-DXd conduit à un allongement du délai avant détérioration éventuelle de la qualité de vie générale des patients par rapport aux mono-chimiothérapies utilisées en pratique.

Tolérance

Le profil de tolérance observé pour T-DXd 5,4 mg/kg Q3W est cohérent avec celui connu et décrit dans le RCP d'ENHERTU, caractérisé essentiellement par des effets indésirables (EI) gastro-intestinaux d'intensité légère à modérée et des EI hématologiques. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans l'étude DB04. La quasi-totalité des patients traités par T-DXd ou TPC ont présentés au moins un EI considéré comme lié au traitement (96,2% vs 94,2%). La proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave lié au traitement (EIG) était similaire entre les groupes (12,9% vs. 11,0%) tandis que la proportion de patients ayant présenté au moins un EI de grades ≥ 3 était plus élevée dans le groupe TPC (41,5% vs. 57,6% respectivement). Les fréquences des EI liés au traitement ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient plus faibles dans le groupe TPC (15,1% vs. 7,0%). A noter qu'après ajustement à la durée de traitement (exposition médiane de 8,2 mois pour T-DXd vs 3,5 mois pour TPC), les incidences par année-patient (AP) des EI, des EIG, des EI de grades ≥ 3 et des EI ayant mené à l'arrêt du traitement étaient plus faibles dans le groupe T-DXd que dans le groupe TPC. Au total, 19 patients sont décédés suite à un EI, dont 14 (3,8%) dans le groupe T-DXd et 5 (2,9%) dans le groupe TPC.

Parmi eux, 7 décès dans le groupe T-DXd ont été jugés liés au traitement (pneumopathies, colite ischémique, dyspnée, sepsis, coagulation intravasculaire disséminée, neutropénie fébrile) et aucun décès n'a été jugé lié au traitement dans le groupe TPC.

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire reste le risque le plus important identifié du traitement par T-DXd et fait l'objet de mesures de réduction du risque avec un suivi rapproché dans le RCP/PUT-RD de l'accès précoce (examens d'imagerie pulmonaire a réalisé toutes les 6 semaines (2 cycles) sur la base du suivi préconisé dans l'essai clinique pivot DB04). Dans l'étude DB04, des cas de PID (confirmé par un comité adjudicateur et considérés liés au traitement) ont été très fréquemment observés avec le T-DXd par rapport au TPC (12,1 % contre 0,6 %). Elles étaient principalement de Grade 1 ou 2 (82,2%). Trois décès (0,8%) suite à la survenue d'une PID/pneumopathie inflammatoire ont été observés, tous dans le bras T-DXd. Cette fréquence reste cependant comparable à celle observée dans la cohorte poolée de patients atteints d'un cancer du sein et ayant reçu T-DXd 5.4mg/kg (vs 10/883 patients, 1,1%). Pour ces trois cas de décès, le traitement par T-DXd a été maintenu malgré la présence de signes (cliniques et à l'imagerie) évocateurs de PID/pneumopathie inflammatoire et un patient n'a pas été traité avec des doses recommandées de corticoïdes (écart au protocole).

La diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est également un risque identifié important avec le T-DXd. Les événements observés étaient au maximum de Grade 2 (14,9%) ou de Grade 3 (1,5%). Parmi les patients ayant présenté une réduction de la FEVG, environ les trois quarts (72,2% pour les grades 2 et 75% pour les grades 3) avaient récupéré au moins 90% de la FEVG mesurée à l'inclusion à la date d'extraction des données.

Les effets indésirables observés ne modifient pas le profil de tolérance d'ores et déjà connu du T-DXd. Ces effets sont acceptables au vu du profil d'efficacité de T-DXd et peuvent être atténués par des adaptations de dose ou une prise en charge médicale.

L'indication proposée est modifiée afin de s'aligner avec les critères d'inclusion de l'essai DB04. Il est acceptable de ne pas limiter le nombre de lignes de chimiothérapie précédemment reçues avant traitement par T-DXd.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « ENHERTU 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique modifiée suivante :

« Enhertu en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les six mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante.

Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie»

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice