

Décision n 2022.0365/DC/SEM du 27 octobre 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 27 octobre 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 22 juillet 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 août 2022 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 21 et 27 septembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 28 septembre 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 4 octobre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 octobre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ENHERTU (trastuzumab déruxtécán), dans l'indication « en monothérapie 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 (RH+) doivent aussi avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ».

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 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, non rare et invalidante, dès lors qu'il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liée notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Le cancer du sein métastatique HER2 faible reste une maladie incurable.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où les résultats de l'étude DESTINY-BREAST04 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par les mono-chimiothérapies au regard de l'apport prévisible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) 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 considérant la forte démonstration de supériorité dans l'étude de phase III DESTINY-BREAST04 du traitement par ENERTHU (trastuzumab déruxtécane) par rapport aux mono-chimiothérapies (comparateurs cliniquement pertinents) en termes de survie sans progression, HRa=0,51 (IC95% : [0,40 ; 0,64]), $p < 0,001$ et de survie globale HRa=0,64 (IC95% : [0,49 ; 0,84]), $p=0,0010$. Le plan de développement est adapté. Par ailleurs, le médicament comble un besoin médical partiellement couvert.

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

du laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE SAS

dans l'indication « en monothérapie 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 6 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 hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ».

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 27 octobre 2022.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Trastuzumab déruxtécan

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 26 octobre 2022

- Cancer du sein
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication 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 6 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 hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie** »

Recommandations particulières

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

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	11
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	11
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.	Conclusions de la Commission	19
6.	Recommandation de la Commission	20
7.	Informations administratives et réglementaires	20

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication suivante :

« en monothérapie 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 éligibles à une hormonothérapie » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

La recherche du HER2 s'appuie sur un score à l'immunohistochimie (IHC) et un test d'hybridation in situ (ISH).

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 de l'Agence européenne du médicament.

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 03/10/2022 dans une indication plus restreinte que celle proposée par le laboratoire :

« 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 6 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 hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie. »

Ce médicament a déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence dans le cadre :

- de son inscription dans le libellé de son AMM initiale, à savoir dans le cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique en 3ème ligne et plus le 16/06/2021¹ (SMR modéré conditionnel),
- d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM² dans le traitement du cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique en 2ème ligne et plus le 19/05/2022,
- d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM³ dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif localement avancé ou métastatique en 3ème ligne et plus le 20/07/2022.

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

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'AAP de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en date du 16/06/2021

² HAS. Décision du collège et Avis de la commission de la Transparence relatif à l'AAP de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en date du 19/05/2022

³ HAS. Décision du collège et Avis de la commission de la Transparence relatif à l'AAP de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en date du 19/05/2022

L'analyse du statut HER 2 a connu récemment une modification portée dans les recommandations françaises du GEPFICS (Groupe d'étude des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein – Unicancer group) dans les cancers infiltrants du sein (mises à jour à l'été 2021). Cette actualisation porte notamment sur l'intégration de la notion de catégorie HER2 faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH). De ce fait, le statut HER2 jusque-là binaire (négatif ou positif) compte désormais 3 niveaux : négatif, faible expression et positif.⁴

2. Indications

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

« En monothérapie 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. »

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

« 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 6 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 hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie. »

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées 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 18/01/2021). »
- « 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 une ligne de traitement anti-HER2. » (AMM obtenue le 11/07/2022).

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 Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, et al. Pour le GEPFICS. Mise à jour 2021 des recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France [2021 update of the GEPFICS' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France]. Ann Pathol. 2021 Nov;41(6):507-520.

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 déruxtécane) 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 2018⁵, 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 confondus⁶. 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 2018⁷.

D'après la littérature, en situation métastatique, le cancer du sein avec faible surexpression de HER2 (facteur de croissance épidermique humain) représenterait selon les publications plus de la moitié des cas de cancer du sein^{8 9 10}.

Le cancer du sein métastatique HER2 faible reste une maladie incurable. Un faible degré d'expression du HER2 est mal connu, les données disponibles ne permettent pas de le considérer comme un facteur pronostic indépendant. La forte expression du HER2 est associée à une agressivité de la tumeur, des taux de récurrence et de mortalité plus élevés en comparaison aux cas de cancer HER2 négatif^{11 12 13}.

A ce jour ces patientes avec une tumeur à faible expression du HER2 (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) étaient traitées par les mêmes thérapeutiques que celles avec HER2 - (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), en raison de l'absence, jusqu'à récemment, de données objectivant l'intérêt d'une prise en charge spécifique des patients atteints d'un cancer du sein HER2 faible au stade avancé.

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.

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

⁵ 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.

⁶ Jéhannin-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.

⁷ 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.

⁸ Gampenrieder SP et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. Breast Cancer Res. 2021

⁹ Eiger, Daniel et al. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment. Cancers vol. 13,5 1015. 1 Mar. 2021,

¹⁰ PenaultLlorca Frédérique. E-learning HER2 low breast cancers. ESMO.2021

¹¹ Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. JCO. 10 juin 2020;38(17):1951-62.

¹²poo

¹³ Won HS, Ahn J, Kim Y, Kim JS, Song JY, Kim HK, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. Breast Cancer Res. 2022;24:22.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge du cancer du sein HER2 faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) repose sur les mêmes options thérapeutiques que celles du cancer du sein HER2 négatif «HER2-»(IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), en raison de l'absence, jusqu'à récemment, de données objectivant l'intérêt d'une prise en charge spécifique des patients atteints d'un cancer du sein HER2 faible au stade avancé.

Selon les référentiels européens de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO 2020) et français, le traitement des patients adultes atteints du cancer du sein HER2- non résécable ou métastatique ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie est fondé sur l'utilisation séquentielle de monochimiothérapies jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable : anthracyclines, taxanes, capécitabine, éribuline, vinorelbine, sels de platines sont des options.¹⁴

D'autres options telles que les polychimiothérapies sont également considérées chez les patients pour lesquels une réponse rapide est nécessaire en raison d'une défaillance multiviscérale imminente¹³.

En juin 2022, la mise à jour des recommandations américaines National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a intégré le trastuzumab déruxatécan parmi les traitements systémiques pour la prise en charge des cancers du sein HER2- non résécables ou métastatiques en précisant que le trastuzumab déruxatécan est réservé aux patients avec HER2 faible (HER2 IHC 1+ ou 2+/ISH négatif) et qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie pour une maladie métastatique et, si la tumeur est RH+, qui sont réfractaires à l'hormonothérapie. Cette recommandation s'est vu attribuer un grade de niveau 1 ce qui correspond à des données issues d'une étude randomisée.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de ENHERTU (trastuzumab déruxatécan) dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées sont les traitements utilisés en deuxième ligne du cancer du sein au stade avancé.

¹⁴ Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495" and "ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.00 May2022"

4.2.2.1 Médicaments

A ce jour, aucun médicament ne dispose spécifiquement d'une AMM dans le cancer du sein HER2 faible. De ce fait, les patients ayant un cancer du sein HER2 faible sont traités selon les recommandations de prise en charge du cancer du sein HER2 négatif [-] (RH+/HER2- ou triple négatif c'est-à-dire RH-/HER2-) avec des monochimiothérapies telles que les :

- Anthracyclines :
 - doxorubicine (ADRIBLASTINE et ses génériques),
 - doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX),
 - épirubicine (FARMORUBICINE® et ses génériques),
- Autres agents antinéoplasiques :
 - capécitabine (XELODA et ses génériques),
 - gemcitabine (GEMZAR et ses génériques),
 - éribuline (HALAVEN)
 - vinorelbine (NAVELBINE et ses génériques),

Nom (DCI) Laboratoire	CPT Iden- tique	Indications concernées	Date du der- nier avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
Anthracyclines						
ADRIBLASTINE (doxorubicine) Pfizer	Non	Carcinomes du sein.	ND	Important	ND	Oui
Génériques d'ADRIBLASTINE			NA	Important	ASMR V par rapport à l'ADRIBLASTINE®	

Accord Healthcare France Arrow						
CAELYX (doxorubicine liposo- male pégylée)	Non	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métasta- tique, avec un risque cardiaque aug- menté.	25/05/2016 (réévaluation)	NA	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique	Oui
BAXTER SAS						
FARMORUBICINE® (épirubicine)			1990 (inscription)	ND	ND	
Pfizer						
Génériques du FARMORUBICINE®	Non	Carcinomes mammaires.				Oui
Accord Healthcare France Arrow Medac Mylan Teva			NA	Important	ASMR V par rapport au FARMORUBICINE®	
Autres agents antinéoplasiques						
XELODA (capécitabine)		En association avec le docétaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cy- totoxique. La chimiothérapie	19/02/2003 (inscription)	Important	ASMR II par rapport à la prise en charge habi- tuelle	Oui
Roche						

Génériques de XELODA Accord Healthcare France Arrow Biogaran EG Labo Mylan Sandoz Teva Zentiva		antérieure doit avoir comporté une anthracycline. En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.	NA	ND	ND	
GEMZAR (gemcitabine)			10/11/2004 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	
Lilly France S.A.						
Génériques de GEMZAR®	Non	La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.	NA	Important	ASMR V par rapport à GEMZAR	Oui
Accord Healthcare France Arrow Pfizer Fresenius Kabi Sandoz						

Sun Pharmaceutical Industries Europe Bv Hikma Farmaceutica (Portugal) SA						
HALAVEN (éribuline)	Non	HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.	23/09/2015 (extension d'indication en 2ème ligne)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
Eisai			20/07/2011 (inscription en 3ème ligne et plus)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	
NAVELBINE (vinorelbine)	Non	Cancer du sein avancé en monothérapie ou en association avec d'autres agents.	14/12/2005 et 29/04/2009 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
Pierre Fabre Génériques de NAVELBINE Accord Healthcare France, Arrow, Pierre Fabre, Sandoz			NA	Important	ASMR V par rapport à NAVELBINE	

CPT : Classe pharmaco-thérapeutique, NA : non applicable ; ND : non disponible ; RH : récepteurs hormonaux ; TNBC : cancer du sein triple négatif.

*classe pharmaco-thérapeutique

4.2.2.2

Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à ENHERTU (trastuzumab déruxtécane), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les monochimiothérapies constituent les comparateurs cliniquement pertinents de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées. Ils sont accessibles en pratique courante en France et est pris en charge par la solidarité nationale. Néanmoins, les résultats de l'étude DESTINY-BREAST04 (cf. 4.5.2 Données disponibles) suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par ces comparateurs au regard de l'apport prévisible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en termes d'efficacité dans cette situation. De ce fait, les monochimiothérapies ne sont pas considérées comme un traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

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.

4.3 Mise en œuvre du traitement

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

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 04/10/2022 que l'efficacité et la sécurité de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) sont fortement présumées dans l'indication 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 6 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 hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie. »

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

4.5.1 Données disponibles

Les données disponibles reposent sur les résultats de l'étude de phase III DESTINY-BREAST04, multicentrique, randomisée, menée en ouvert et en groupes parallèles versus un traitement laissé au choix de l'investigateur parmi le standard à cette ligne de traitement.

Cette étude avait pour objectif principal de démontrer **dans la population RH+** (récepteurs hormonaux positifs) la supériorité du trastuzumab déruxtécan (T-DXd) par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel), en termes de bénéfice en survie sans progression chez des patients adultes, atteints d'un cancer du sein **HER2 faible** non résécable ou métastatique ayant progressé après 1 ou 2 lignes de chimiothérapie pour le stade métastatique ou en rechute pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

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 Efficacité

Au total, 557 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT). La majorité des patients inclus était des femmes (99,6 %), l'âge médian moyen était de 57 ans et le score ECOG des patients était de 0 (54,7%) ou 1 (45,2%). Conformément aux critères d'inclusion, le statut HER2 des patients correspondait à une expression faible de HER2 : IHC 2+/ISH- (42,4%) ou IHC1+/ISH- ou non testé] (57,6%). Environ 89% des patients inclus étaient également positifs aux récepteurs hormonaux (RH+). Des patients avec présence de métastases cérébrales (5,7%), pulmonaires (32,7%), hépatiques (69,8%) ou avec antécédents de métastases cérébrales (9,3 %) ont été inclus.

Au total, 57,6% des patients avaient reçu 1 ligne de chimiothérapie antérieure au stade métastatique ou avaient progressé dans les 6 mois après une chimiothérapie adjuvante et avaient reçu ou étaient inéligibles à une hormonothérapie en cas de cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+). 40,9% de ces patients avaient reçu 2 lignes ou plus de chimiothérapie antérieure au stade métastatique (conforme aux critères d'inclusion).

Deux patients (0,3%) inclus dans l'essai n'avaient reçu aucune ligne de chimiothérapie au stade métastatique et six patients (1,0%) avaient reçu plus de 3 lignes de chimiothérapie au stade métastatique (non conforme aux critères d'inclusion).

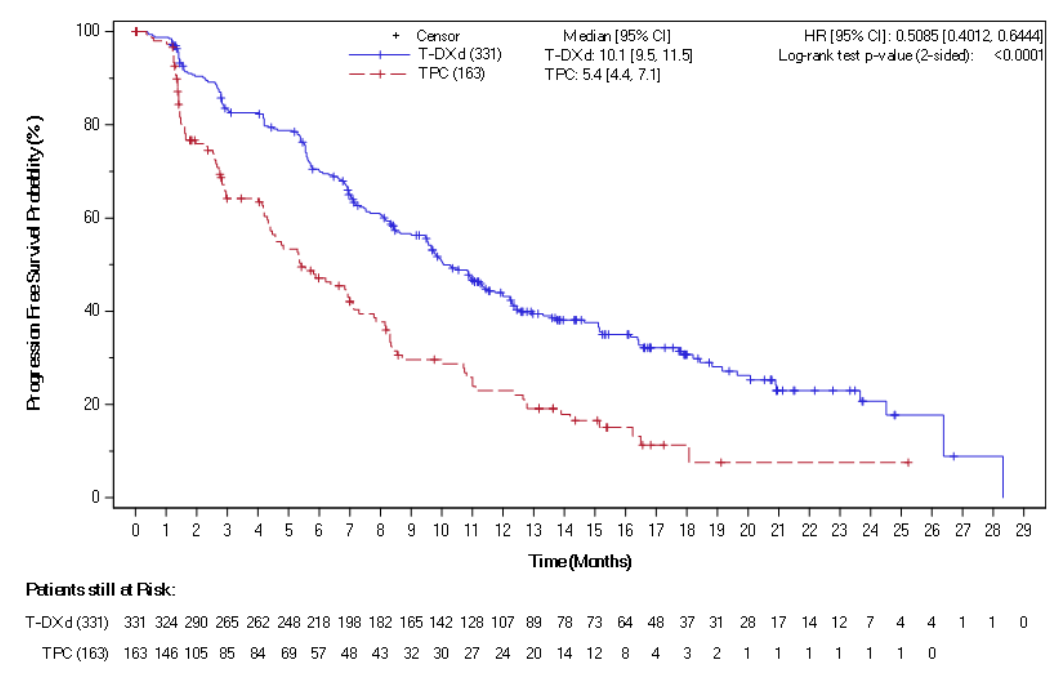
Dans la population de patients atteints d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux positifs (RH+), quatre patients (0,8%) inclus dans l'essai n'avaient reçu aucune ligne de d'hormonothérapie au préalable (non conforme aux critères d'inclusion).

Résultats sur le critère principal survie sans progression (SSP) dans la population RH+ [évaluation par un comité indépendant]

A la date de la première analyse intermédiaire (11/01/2022) prévue au protocole et avec un suivi médian de 16,1 mois, la médiane de de SSP a été de 10,1 mois dans le groupe T-DXd versus 5,4 mois dans le groupe choix de l'investigateur, soit un gain absolu de +4,7 mois en faveur du T-DXd ; HR=0,51 (IC95% : [0,40 ; 0,64]), p< 0,001.

A cette date d'analyse, un total de 321 événements de progression avait été observés parmi les patients exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), dont 211 (63,7%) dans le groupe T-DXd et 110 (67,5%) dans le groupe choix de l'investigateur.

Figure1. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère principal de SSP évaluée par le BICR- Etude DB-04 (Cohorte RH+)



T-DXd : trastuzumab déruxatécan, TPC : traitement au choix de l'investigateur, SSP : survie sans progression, FAS : full analysis set, RH : récepteur hormonaux, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance.

Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés :

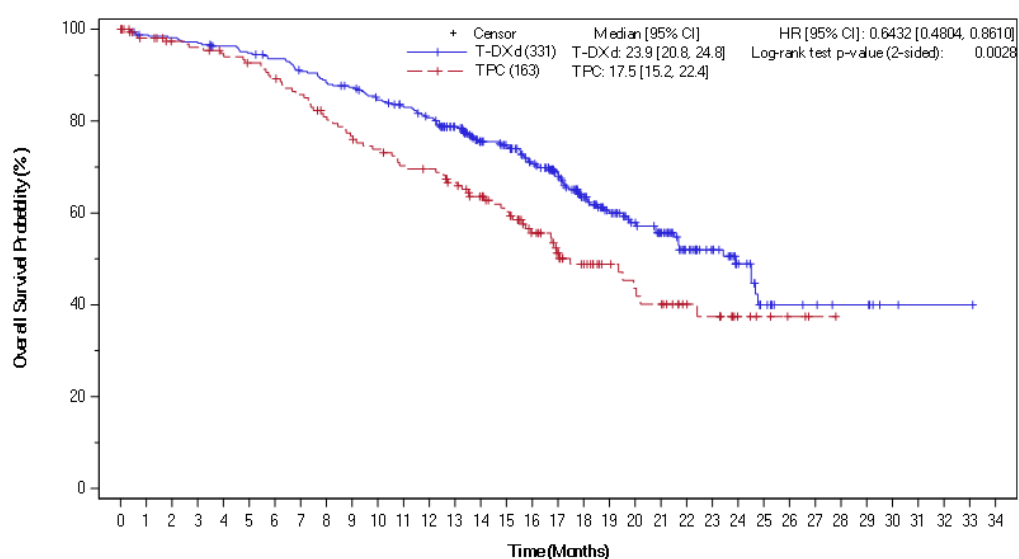
➔ SSP dans la population totale

Avec un suivi médian de 16,1 mois, la médiane de SSP a été de 9,9 mois dans le groupe T-DXd versus de 5,1 mois dans le groupe TPC, soit un gain absolu de +4,8 mois en faveur du T-DXd ; (HR= 0,50, IC95[0,40 ; 0,63] ; p<0,0001).

➔ Survie globale dans la population RH+

La médiane de SG a été de 23,9 mois dans le groupe T-DXd versus 17,5 mois dans le groupe TPC, soit un gain absolu de +6,4 mois avec T-DXd. (HR= 0,64, IC95[0,48 ; 0,86]).

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement hiérarchisé de SG évalué évaluée par le BICR- Etude DB-04 (Cohorte RH+)



Patients still at Risk:

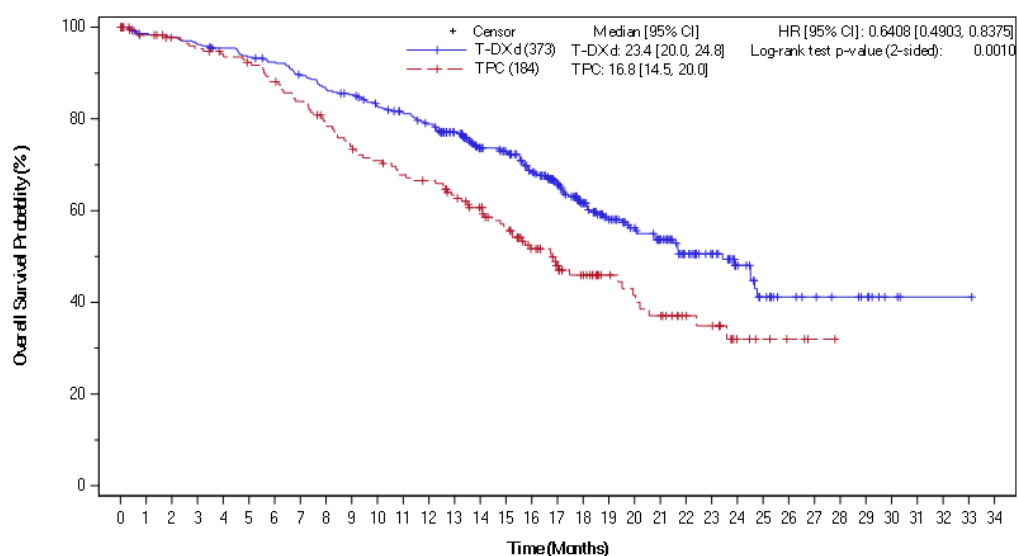
T-DXd (331)	331	325	323	319	314	309	303	293	285	280	268	260	250	228	199	190	168	144	116	95	81	70	51	40	26	14	9	8	6	6	2	1	1	0
TPC (163)	163	151	145	143	139	135	130	124	115	109	104	98	96	89	80	71	56	45	37	29	25	23	16	14	7	5	3	1	0	0	0	0	0	0

T-DXd : trastuzumab déruxtécane, TPC : traitement au choix de l'investigateur, SSP : survie sans progression, FAS : full analysis set, RH : récepteur hormonaux, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance.

➔ **Survie globale dans la population totale**

La médiane de survie globale a été de 23,4 mois dans le groupe T-DXd versus 16,8 mois dans le groupe TPC, soit un gain absolu de +6,6 mois en faveur T-DXd ; (HR= 0,6408, IC95[0,4903 ; 0,8375]).

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement hiérarchisé de SG évalué évaluée par le BICR- Etude DB-04 (population FAS)



Patients still at Risk:

T-DXd (373)	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	1	0
TPC (184)	184	171	165	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0

T-DXd : trastuzumab déruxtécane, TPC : traitement au choix de l'investigateur, SSP : survie sans progression, FAS : full analysis set, RH : récepteur hormonaux, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance.

Cette première analyse intermédiaire (11/01/2022) prévue au protocole a été considérée comme l'analyse principale pour le critère de SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) au vu de la différence statistiquement significative sur la survie globale observée entre les deux groupes dans la Cohorte RH+ et en Population ITT.

A titre informatif, le taux de réponse objective confirmé (critère de jugement secondaire non hiérarchisé ; réponses complètes (RC) + réponses partielles (RP)) évaluée par un CRI dans la population ITT a été de : 52,3% dans le groupe T-DXd (dont 3,5% de réponses complètes et 49,1% de réponses partielles) et de 16,3% dans le groupe TPC (dont 1,1% de RC et 15,2% de RP).

La médiane de la durée de la réponse (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) a également été évaluée par un CRI dans la population ITT. Elle a été de 10,7 mois dans le groupe T-DXd et de 6,8 mois dans le groupe TPC.

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais des questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30/CLC-BR23 et générique EQ-5D-5L. Aucune conclusion formelle ne peut néanmoins être tirée des résultats considérés comme exploratoires (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) dans un contexte d'étude en ouvert.

4.5.2.1 Tolérance

Les données présentées sont celle de l'analyse intermédiaire du 11 janvier mai 2022 avec un suivi médian de 8,2 mois dans le groupe T-DXd et 3,5 mois dans le groupe TPC sur l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement (n=543 soit 97,4% 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 76,0% et 30,2% dans les groupes T- DXd et TPC), les vomissements (40,4% et 13,4%), l'alopécie (39,6% et 33,1%), l'anémie (37,5% et 26,2%), la constipation (34,0% et 22,1%), la perte d'appétit (31,8% et 19,2%) et la neutropénie (21,8% et 36,0%).

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont concerné 16,2% des patients du groupe T-DXd versus 8,1% des patients du groupe TPC. Ils ont été représentés majoritairement par des pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires dans le groupe T-DXd (10,0% vs. 0%) et des neuropathies sensorielles périphériques dans le groupe TPC (0% vs. 2,3%).

Des EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 52,6% des patients du groupe T-DXd et 67,4% des patients du bras TPC (cf. tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Evénements indésirables de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 5\%$ des patients dans l'un des deux groupes) - analyse du 21 mai 2021 - étude DESTINY-BREAST04 - population de tolérance

Evénement indésirable de grades ≥ 3	Groupe T-DXd	Groupe TPC
	N=154	N=99
	n (%)	n (%)
Anémie	38 (10,2)	9 (5,2)
Diminution des neutrophiles	31 (8,4)	49 (28,5)

Diminution des leucocytes	25 (6,7)	30 (17,4)
Elévation des ALAT	4 (1,1)	9 (5,2)
Neutropénie	21 (5,7)	24 (14,0)
Fatigue	20 (5,4)	9 (1,7)

TPC : traitement au choix de l'investigateur, T-DXd : trastuzumab déruxécane, ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : alanine aminotransférase

Concernant les EI graves (EIG), 103 patients (27,8%) du groupe T-DXd et 45 patients (25,0%) du groupe TPC ont présenté au moins 1 EIG. 48 (12,9%) et 19 (11,0) ont été considéré comme lié au traitement par l'investigateur (cf. tableau 1 ci-dessous).

Tableau 2 : Evénements indésirables graves jugés reliés au traitement les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 1\%$ des patients dans l'un des deux groupes) - analyse du 21 mai 2021 - étude DESTINY-BREAST04 - population de tolérance

Evénement indésirables graves jugés reliés au traitement	Groupe T-DXd	Groupe TPC
	N=154	N=99
	n (%)	n (%)
Pneumopathie interstitielle diffuse	7 (1,9)	0 (0,0)
Pneumopathie	7 (1,9)	0 (0,0)
Nausée	4 (1,1)	0 (0,0)
Neutropénie fébrile	1 (0,3)	3 (1,7)
Diminution des neutrophiles	1 (0,3)	2 (1,2)
Overdose	0 (0,0)	3 (1,7)
Colite	0 (0,0)	2 (1,2)
Erreur médicamenteuse	0 (0,0)	2 (1,2)
Neutropénie	0 (0,0)	2 (1,2)

EIG : événement indésirable grave, TPC : traitement au choix de l'investigateur, T-DXd : trastuzumab déruxécane

Les EI ayant entraîné le décès ont concerné 8 patients (2,2%) du groupe T-DXd et aucun patient du groupe TPC. 7 de ces décès (1,9%) ont été considéré comme lié au traitement par l'investigateur (un cas de coagulation intravasculaire disséminée, une perforation du gros intestin, une pneumonie et une neutropénie).

Les pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires ont constitué un EI d'intérêt particulier dans le groupe T-DXd. Au total, 45 patients (12,4%) dans le groupe T-DXd versus 1 patient traité par éribuline (0,6%) dans le groupe TPC ont présenté une pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire dont 5 cas de grades 3-4 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 1.4 soumise à l'EMA le 31 mai 2022).

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

Prenant en compte dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées :

- la nouvelle modalité de prise en charge du cancer du sein HER2 faible non résécable ou métastatique que représente ENHERTU en apportant un changement substantiel en termes d'efficacité notamment en survie globale (cf 4.4.1 Données disponibles) dans la prise en charge des patients ayant reçu au préalable une ligne de chimiothérapie.
- les données issues de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase III DESTINY-BREAST04, comparative versus un traitement au choix de l'investigateur (comparateur cliniquement pertinent), randomisée, en ouvert, menée chez 557 patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique qui ont reçu une chimiothérapie antérieure 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+) devaient aussi avoir reçu ou être inéligibles à une hormonothérapie ;
- la supériorité démontrée du T-DXd versus TPC en termes de survie sans progression évaluée par le comité de revue indépendant (critère de jugement principal) dans la population de patients atteints d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux positifs (RH+) avec **un gain de +4,7 mois** (10,1 mois dans le groupe T-DXd versus 5,4 mois dans le groupe choix de l'investigateur ; HR=0,51 (IC95% : [0,40 ; 0,64]), $p < 0,001$).
- la supériorité démontrée du T-DXd versus TPC en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans la population de patients atteints d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux positifs (RH+) avec un gain en médiane de survie globale de **+6,4 mois** (23,9 mois dans le groupe T-DXd versus 17,5 mois dans le groupe TPC ; (HR= 0,64, IC95[0,48 ; 0,86]).
- les données de tolérance avec une incidence d'arrêts de traitement pour événements indésirables de 16,2% dans le groupe T-DXd et de 8,1% des patients du groupe choix de l'investigateur.
- le besoin insuffisamment couvert ;

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 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.
- ➔ 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-BREAST04 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par les mono-chimiothérapie (comparateurs cliniquement pertinents) 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.
- ➔ 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 démonstration de supériorité dans l'étude de phase III DESTINY-BREAST04 du traitement par trastuzumab déruxtécane par rapport aux monochimiothérapies en termes de survie sans progression, HR=0,51 (IC95% : [0,40 ; 0,64]), $p < 0,001$ et de survie globale HR=0,64 (IC95% : [0,49 ; 0,84]), $p=0,0010$.

Ce malgré un profil de tolérance apparaissant moins favorable que celui des mono-chimiothérapies de l'étude, 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 pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résectable 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 6 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 hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie. »

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 : 04/08/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 04/10/2022 Date d'examen et d'adoption : 26/10/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	1. Les triplettes Roses 2. Patients en réseaux
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) 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 déruxtécan

Annexes :

- Avis ANSM
- PUT-RD

ENHERTU 100 mg, 26 octobre 2022

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