

Décision n°2023.0191/DC/SEM du 17 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ENHERTU

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 mai 2023 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0166 du 19 mai 2022 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 11 juillet 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE SAS reçue le 17 février 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} mars 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 10 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 19 mai 2022 à la spécialité ENHERTU du laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE SAS dans l'indication « en monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement antiHER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 17 mai 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^R LIONEL COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

trastuzumab déruxtécan

ENHERTU 100 mg,

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Projet d'avis - 10 mai 2023

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ENHERTU 100 mg (trastuzumab déruxtécan), poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication suivante :

« En monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- **Avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou ;**
- **Avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin»**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	8
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	trastuzumab déruxtécane (L01FD04)
Présentation concernée	ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 792 9 3)
Laboratoire	DAIICHI SANKYO FRANCE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 19/05/2022, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹ dans l'indication : « En monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent : – Avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou ; – Avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. » Ainsi l'accès précoce concerné par ce renouvellement concerne uniquement les patients en 2^{ème} ligne de traitement et non les patients en 3^{ème} ligne et plus concernés par un autre accès précoce. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	– AMM initiale conditionnelle (procédure centralisée) : 18/01/2021 (cancer du sein HER2+ en 3^{ème} ligne et plus) – Rectificatif concerné par la présente demande : 11/07/2022 (modification de l'indication l'étendant aux patients en 2^{ème} ligne et plus) Le libellé d'indication de l'AMM est le suivant : « 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 » Dans le cancer du sein HER2+, l'AMM conditionnelle est soumise aux résultats de l'étude DESTINY BREAST-02, étude de phase III comparant l'utilisation d'ENHERTU versus le traitement laissé au choix de l'investigateur. Ce traitement fait l'objet d'un PGR européens avec des mesures additionnelles de réduction du risque.
Evaluations par la commission de la transparence	En date du 22 février 2023, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'entièreté de l'indication de l'AMM (2 ^{ème} ligne ou plus), et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR III (MODÉRÉE) versus KADCYLA (trastuzumab emtansine). Ce traitement étant désormais préconisé dès la 2 ^{ème} ligne, son utilisation en 3 ^{ème} ligne devient obsolète.
Conditions de prescription et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH)

¹ Décision du Collège de la HAS le 19 mai 2022 : ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) - Cancer du sein HER2 (has-sante.fr)

² Avis d'extension d'indication de la Commission de la transparence de la HAS, le 22 février 2023 : ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) - Cancer du sein HER2 (has-sante.fr)

	– Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Statut de <i>Breakthrough Therapy</i> de la FDA – Accès dérogatoire en 3^{ème} ligne et plus (ATU nominative, début le 30 juin 2020), ATU de cohorte (30/09/2020 - 31/03/2021) et post-ATU depuis le 01/04/2021) – Accès précoce pré-AMM en 2^{ème} ligne (19/05/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'anticorps monoclonaux anti-HER2 conjugué au déruxtécane, un inhibiteur de topoisomérase I.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) est pris en charge dans une indication superposable dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Bulgarie, Danemark, Espagne, Finlande, Luxembourg, Norvège, Royaume-Uni, Slovaquie et Suède. – Aux États-Unis, dans l'indication évaluée, ce traitement a l'AMM dans le traitement du cancer du sein HER2 positif non résectable ou métastatique en 3^e ligne (20/12/19) et en 2^e ligne (04/05/22).
Autres indications de l'AMM	ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) a également l'AMM européenne centralisée depuis le 12/12/22 dans les indications du cancer du sein non résectable ou métastatique HER2-faible et dans le cancer gastrique (Cf RCP pour les libellés d'indication de l'AMM).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 10 mai 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

L'autorisation initiale d'AP reposait sur les résultats de l'étude de phase III DESTINY BREAST-03 du 21 mai 2021, ayant démontré la supériorité du trastuzumab déruxtécán versus trastuzumab emtansine sur la survie sans progression chez 524 patients ayant reçu au moins une ligne de traitement anti-HER2 (2^{ème} ligne ou plus).

Depuis, le laboratoire a également fourni :

- Les données finales du 25 juillet 2022 de l'étude DESTINY-BREAST-03 ayant démontré une supériorité du trastuzumab déruxtécán versus trastuzumab emtansine sur la survie globale chez 524 patients ayant reçu au moins une ligne de traitement anti-HER2 (2^{ème} ligne ou plus)
- Les données de l'étude de phase III DESTINY-BREAST 02 du 30 juin 2022 (analyse principale), ayant démontré la supériorité du trastuzumab déruxtécán versus le choix du prescripteur sur la survie sans progression et la survie globale chez 608 patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement (3^{ème} ligne et plus)

Ces données ont été précédemment décrites dans l'avis de la CT du 22 février 2023 pour l'inscription dans le droit commun.

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT en date du 22/02/23.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 07/06/2022 (date de l'inclusion du premier patient) au 19/01/2023 (date du gel de base).

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible est estimée entre 3600 et 4800 nouveaux patients par an
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande: 418 patients – la fiche d'initiation : 110 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 84 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Le temps de suivi médian sur les 110 patients exposés au traitement est de 1,4 mois (min-max : 0 – 6,1). Le nombre médian de cycles reçus est de 3 cycles. Une fiche d'arrêt a été complétée pour 8 patients
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	103 patients (93,6 %) sont encore sous traitement.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 285 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été acceptée sont les suivantes :

- **Caractéristiques démographiques** : Il s'agissait principalement de femmes (98,9%) avec un âge moyen de 58,3 ans et dont l'indice de masse corporelle (l'IMC) moyen était de $25,46 \pm 5,67$ kg/m².
- **Comorbidités** : 124 patients (43,5%) avaient au moins une comorbidité dont les plus fréquentes étaient vasculaires : notamment l'hypertension (16,1%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (14,4%) avec 7,7% des patients ayant du diabète.
- **Traitements antérieurs** : La majorité (96,5%) des patients ont reçu une 1^{ère} ligne de traitement pour le stade métastatique, la combinaison trastuzumab + pertuzumab + taxane pour la totalité d'entre eux. Au total, 36,8% des patients ont reçu un traitement adjuvant, dont le trastuzumab (69,5%), le cyclophosphamide (44,8%) et l'epirubicine (43,8%). De plus, 20,4% des patients ont reçu un traitement néoadjuvant dont le cyclophosphamide (87,9%), l'epirubicine (82,8%) et le trastuzumab (69%). 118 patients (41,4%) ont reçu une radiothérapie et 45 patients (15,8%) ont subi une chirurgie pour le stade métastatique de la maladie.
- **Caractéristiques de la pathologie** :
 - Le délai moyen entre le diagnostic d'un cancer du sein métastatique et la mise sous trastuzumab déruxtecán était de 26,08 mois ($\pm 30,67$).
 - Le score de performance ECOG était de 0 pour 114 patients (40%), 1 pour 147 patients (51,6%) et supérieur ou égal à 2 pour 24 patients (8,5%) ;
 - Le stade métastatique était noté chez 284 patients (99,6%) tandis que le stade non résécable était diagnostiqué chez 168 patients (58,9%) ;
 - Plusieurs localisations des métastases étaient observées, les plus fréquentes étaient situées au niveau des os (160 patients, 56,3%), des ganglions lymphatiques (142 patients, 50%), du foie (111 patients, 39,1%) et au niveau du système nerveux central (94 patients, 33,1%) ;
 - 178 patients (62,5%) étaient positifs à l'expression des récepteurs endocrines (RH+).

Les 205 prescripteurs actifs (ayant inclus au moins 1 patient) étaient répartis sur 123 centres en France dans le cadre de cet accès précoce. Ils exerçaient majoritairement dans des Centres Hospitaliers Universitaires, CHU (25,4%), des Centres de Lutte Contre le Cancer (12,7 %), des Centres privés (9,3 %) et des Centres Hospitaliers Généraux, CHG (6,3 %). Les données étaient manquantes pour 98 prescripteurs (47,8%).

Conditions d'utilisation du médicament

Sur les 285 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été acceptée :

- La posologie prévue de ENHERTU (trastuzumab déruxtecán) était de 5,4mg/kg par cycle pour 280 patients (98,2 %), soit la posologie préconisée dans l'AMM. Pour 5 patients, une réduction de dose était prévue : 4,4 mg/kg pour 4 patients et 3,2 mg/kg pour 1 patient ;

Sur les 110 patients ayant été exposés au traitement :

- 81 patients (73,6%) ont reçu entre 1 et 3 cycles : 1 cycle (26 patients, 23,6%), 2 cycles (17 patients, 15,5%) et 3 cycles (38 patients, 34,5%) ;
- Une prémédication avec des antiémétiques était généralement proposée : deuxième cycle (75 patients, 68,2%), troisième cycle (63 patients, 57,3%) et sixième cycle (27 patients, 24,5%).
- Le traitement a été interrompu ou a fait l'objet d'une modification de dose pour 17 /18 patients pour lesquels l'information était disponible.
- 7 patients (6,4 %) avaient interrompu le traitement de façon définitive, les raisons étaient les suivantes : progression de la maladie pour 4 d'entre eux et décès pour 3 patients (la raison des décès considéré est la progression de la maladie). Sur la période de l'analyse 10 cas de

dosages hors-AMM ont été identifiés et 8 cas de programmation inappropriée basée sur les dates d'administration de ENHERTU ont été identifiés.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le temps jusqu'à arrêt du traitement ou décès, et la survie globale.

- Le **temps médian jusqu'à arrêt du traitement ou décès** n'est pas atteint. A la date de gel de base, 103 patients (93,6 %) sont encore traités ou vivants.
- La **médiane de la survie globale** n'est pas atteinte. A la date de gel de base, 107 patients (97,3%) sont vivants ou sans confirmation de décès.

A la date de l'analyse actuelle et compte tenu de l'imaturité des données de l'AP, il n'est pas possible d'interpréter une quelconque différence d'efficacité entre cet AP et l'étude DESTINY-Breast03.

La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire EORTC QLQ-C30³ :

Les principales observations des premières analyses de qualité de vie sont les suivantes :

- Aucune dégradation du score de santé globale, du score de la fonction physique, du score de la fonction émotive et psychologique, du score de la fonction cognitive, de la douleur, de l'insomnie, de la diarrhée et des difficultés financières ;
- Dégradation des scores concernant la fatigue, les nausées et vomissements, la dyspnée, la perte d'appétit, la constipation, la limitations des activités quotidiennes et de la fonction sociale.

Compte tenu des limites de cette analyse (23 questionnaires reçus à l'inclusion et seulement 15 au cycle 4), les données de qualité de vie restent difficilement interprétables.

Profil de tolérance

Sur cette période de suivi du PUT-RD, 51 patients ont eu au moins un effet indésirable (EI) considéré comme reliés au trastuzumab déruxtécán, dont 14 graves, avec 1 décès considéré comme suite à la progression de la maladie. Ces 51 cas rapportaient 98 EI, dont 32 attendus et 66 inattendus.

Sur les 51 patients, 98 EI ont été recensés (32 attendus et 66 inattendus), les plus fréquents ont été :

- Des affections gastro-intestinales (24 EI) dont 4 cas graves. Il s'agissait principalement de diarrhée (n = 9) et de nausées (n = 9) ;
- Des variations de poids : diminution (n = 15) et augmentation (n = 4) ;
- L'asthénie (n = 9)

Ces données de tolérances sont conformes au profil de tolérance connu de ENHERTU (trastuzumab déruxtécán)

³ EORTC QLQ-C30 : Auto-questionnaire de qualité de vie contenant 30 items et permettant d'évaluer 15 dimensions de la qualité de vie notées de 0 à 100 : 1 état de santé global, 5 échelles fonctionnelles, 9 échelles symptomatiques. Il devait être complété par le patient avant l'initiation du traitement puis tous les 2 cycles jusqu'au cycle 4 et enfin tous les 4 cycles jusqu'à la fin du traitement. Par souci d'harmonisation avec le protocole de l'étude DESTINY-BREAST 03, un changement cliniquement significatif a été défini comme un changement de score ≥ 10 points.

4. Discussion

Sans objet

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 19/05/2022).

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ENHERTU 100 mg (trastuzumab déruxtécan), poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « En monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- **Avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou ;**
- **Avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »**

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.

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