

Décision n°2023.0276/DC/SEM du 20 juillet 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 20 juillet 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°2022.0275 du 21 juillet 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 23 janvier 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire DAIICHI SANKYO France SAS reçue le 21 avril 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 avril 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 5 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 21 juillet 2022 à la spécialité ENHERTU du laboratoire DAIICHI SANKYO France SAS dans l'indication « 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) » 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 20 juillet 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

Adopté par la Commission de la transparence le 5 juillet 2023

- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique
- Adultes

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans l'indication suivante « 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	2
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données du PUT-RD	4
4.	Discussion	5
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	5
6.	Annexes	Erreur ! Signet non défini.

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	trastuzumab déruxtécan (L01FD04) ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 10 ml, boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 792 9 3)
Laboratoire	DAIICHI SANKYO France SAS
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « <i>ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab.</i> » – Périmètre de l'indication concernée par la demande : « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18 janvier 2021 dans l'indication « 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 » Date des rectificatifs et teneur : – 11 juillet 2022, extension d'indication entraînant une reformulation du libellé : « en monothérapie 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 » – 12 décembre 2022, extension d'indication conditionnelle de l'AMM : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un

	adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab. » En date du 24 mai 2023, la CT a rendu un avis favorable¹ à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab. » Spécificité : – AMM conditionnelle soumise au dépôt des résultats finaux de l'étude de phase III DS-8201-A-U306 (DESTINY-Gastric04). Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen (PGR version 4.0) présentant notamment des mesures de minimisation du risque.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I ATU nominative et 13 usages compassionnels (date de début : 30 octobre 2020) Autorisation d'accès précoce pré-AMM le 21 juillet 2022 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) » Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« 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. Le débit de perfusion doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient présente des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.8). Le traitement par ENHERTU doit être arrêté définitivement en cas de réactions sévères à la perfusion. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (anti-HER2) conjugué à un agent cytotoxique.

¹ SMR important. Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge.

Informations au niveau international	En Europe, ENHERTU n'est pas encore pris en charge dans cette indication. Une demande de prise en charge est en cours en Allemagne, en Belgique et en Italie. Aux Etats-Unis, ENHERTU dispose depuis le 15 janvier 2021 d'une AMM dans l'indication : « adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen », superposable au libellé de l'indication validée par une AMM européenne centralisée.
Autre(s) indication(s) de l'AMM	ENHERTU (trastuzumab déruxécane) est également indiqué : – « en monothérapie 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 », – « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 5 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, 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 débiter 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

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Entre le 08 septembre 2022 et le 21 mars 2023, 107 patients ont été inclus dans l'accès précoce d'ENHERTU (trastuzumab déruxécane) dans l'indication concernée par le présent avis (3^{ème} ligne et plus). Seulement 32 patients constituaient la population exposés (29,9%).

L'âge médian des patients inclus était de 64 ans (28 ;89) et 75,7 % étaient des hommes (n=81), 92,5 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (64,5 % [n=69] avaient un score ECOG de 1 et 28 % des patients [n=30] de 0). Le site tumoral le plus fréquent était la JOG (60.7% des patients [n=65]) comparativement au cancer de l'estomac (39,3 % [n=42]). A l'inclusion, la majorité des patients avait un cancer métastatique (98,1 % [n=105]) comparativement aux patients avec un cancer localement avancé (1,9 % [n=2]). Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 1,7 ans (min : 0,3 - max : 8,4). Parmi les patients avec un cancer métastatique, les sites métastatiques les plus fréquents étaient le foie (64,8 % des patients [n=68]) les ganglions (56,2 % [n=59]), les poumons (31,4 % [n=33]) et le péritoine (28,6 % [n=30]).

La majorité des patients (97,2 % [n=104]) avait reçu au moins 2 lignes métastatiques avant l'initiation du T-DXd (demande du T-DXd en 3ème ligne et plus) - 64,5 % (n=69) des patients avaient reçu 2 lignes, 20,6 % (n=22) des patients avaient reçu 3 lignes, et 12,1 % (n=13) des patients avaient reçu plus de 4 lignes de traitement avant l'initiation.

Les traitements principalement reçus étaient : trastuzumab + 5FU + oxaliplatine (45,8 % [n=49]) et trastuzumab + 5FU + cisplatine (35,5 % [n=38]) en 1ère ligne, FOLFIRI (41,3 % [n=43]) et paclitaxel (14,4 % [n=15]) en 2ème ligne, paclitaxel (17,1 % [n=6]), docétaxel (5,7 % [n=2]) et LONSURF (trifluridine-tipiracil) (5,7 % [n=2]) en 3ème ligne.

Au total les données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 30 patients (fiche d'initiation), soit pour 93,8 % de l'effectif considéré comme exposé (n=32)). Au total, le suivi a été tracé pour 23 patients au 2ème cycle (C2), 20 au C3 et 8 au C6.

Concernant les données de suivi, la durée médiane du suivi des patients exposés dans l'accès précoce était de 1,6 mois (min : 0 – max : 5,7). Pour 7 patients (21,9 % des patients exposés), au moins une interruption temporaire ou une modification de dose a été rapportée, 5 patients ont interrompu leur traitement (3 pour effets indésirables, 1 pour décision du patient et 1 pour cause connue) et 2 patients ont rapporté une réduction de dose ((les 2 pour effet indésirable, dont 1 n'ayant pas été rapporté). Sept patients (21,9 %) ont définitivement arrêté leur traitement (5 pour progression de la maladie, 1 pour progression de la maladie et décès et 1 pour progression de la maladie et thrombopénie persistante).

Lors de cette analyse, le temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès (quelle qu'en soit la cause) était de 4,8 mois. La médiane de SG n'a pas été atteinte (1 patient décédé à la date de l'analyse). Le nombre réduit de fiches reçues n'a pas permis d'interpréter les données de qualité de vie (9 questionnaires analysables à l'inclusion, 5 au C2 et seulement 2 au C4).

Sur la période allant du 08 septembre 2022 (1er patient inclus) au 21 mars 2023, 20 cas de pharmacovigilance rapportant 29 EI ont été rapportés pour le T-DXd. Parmi ces 20 cas, 8 ont été considérés comme graves (dont 3 cas d'issue fatale : progression de la maladie [n=2] ; cause inconnue [n=1]). Les EI les plus rapportés étaient des EI de type perte de poids (n=8), asthénie (n=4), progression de la maladie (n=3), diarrhée (n=2) et nausée (n=2). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

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 21/07/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- la spécialité LONSURF (trifuridil/tipiracil), ayant l'AMM en 3ème ligne dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac et de la JOG, 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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu’il n’existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d’un éventuel comparateur cliniquement pertinent

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan), 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 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.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l’autorisation d’accès précoce de ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans l’indication « 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) ».

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.

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 déruxtécan).