

Décision n°2023.0398/DC/SEM du 26 octobre 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 26 octobre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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° 2022.0365/DC/SEM du 27 octobre 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ENHERTU le 11 juillet 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire DAIICHI SANKYO France SAS reçue le 27 juillet 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 août 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 18 octobre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 27 octobre 2022 à la spécialité ENHERTU 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 » 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 26 octobre 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 18 octobre 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 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 ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ».

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	7
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 déruxtécán (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 27/10/2022, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹ 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 ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 24/05/2023, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans l'entièreté de l'indication de l'AMM, et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR III (MODÉRÉE) par rapport à la chimiothérapie. Le statut de l'AP a été modifié en AP post-AMM en date du 21/06/2023 sans modification du périmètre de l'indication.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– AMM initiale conditionnelle (procédure centralisée) : 18/01/2021 (cancer du sein HER2+ en 3^{ème} ligne et plus) – Date des rectificatifs et teneur (concerné par la présente demande) : 23/01/2023 (cancer du sein HER2 faible [IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-]) Le libellé d'indication de l'AMM est le suivant : « ENHERTU 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 (voir rubrique 4.2 du RCP) ». Ce traitement fait l'objet d'un PGR européens avec des mesures additionnelles de réduction du risque.
Conditions de prescription et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – 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)

¹ Décision du Collège de la HAS le 27 octobre 2022 : ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) - Cancer du sein HER2 (has-sante.fr)

² Avis d'extension d'indication de la Commission de la transparence de la HAS, le 24 mai 2023 : ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) - Cancer du sein HER2 faible (has-sante.fr)

	Statuts particuliers – Accès précoce pré-AMM (27/10/2022) Le statut de l'AP a été modifié en accès précoce post-AMM en date du 21/06/2023 sans modification du périmètre de l'indication.
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 pharmaco-thérapeutique	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 en Allemagne dans la population de l'AMM. Une demande de prise en charge dans une indication superposable à celle de l'AMM est en cours au Royaume-Uni, au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – Aux Etats-Unis, ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dispose depuis le 5 août 2022 d'une AMM avec un libellé superposable à celui validé par l'EMA.
Autres indications de l'AMM	ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) est également indiqué chez les patients ayant : – un cancer du sein du sein HER2+ non résécable ou métastatique en 2ème ligne ou plus. (AMM du 18/01/2021 et rectificatif du 11/07/2022) – un cancer gastrique HER2+ de stade avancé en 2ème ligne (12/12/2022). (cf. RCP pour les libellés d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 18 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

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-04 du 27 octobre 2022, ayant démontré la supériorité du trastuzumab déruxtécane versus à un traitement laissé au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) sur la survie sans progression chez 557 patients adultes, atteints d'un cancer du sein HER2-faible non résecable ou métastatique ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure au stade métastatique.

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT en date du 24/05/23.

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 09/11/2022 (date de l'inclusion du premier patient) au 27/06/2023 (date du gel de base).

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible est estimée entre 3000 et 4900 nouveaux patients par an
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande a été renseignée pour 2221 patients et acceptée pour 1922 patients – la fiche d'initiation : 717 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 539 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Le temps de suivi médian sur les 717 patients exposés au traitement est de 1,6 mois (min-max : 0 – 13). Le nombre médian de cycles reçus est de 3 cycles. Une fiche d'arrêt a été complétée pour 163 patients (22,7%) exposés et 201 (10,5%) des patients inclus.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	77,5% des patients sont encore sous traitement.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 1922 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été acceptée sont les suivantes :

- **Caractéristiques démographiques** : Il s'agissait principalement de femmes (98,6%) avec un âge médian de 61,0 (min-max : 27-93) ans et dont l'indice de masse corporelle (l'IMC) médian était de 24,0 (min-max : 0-13) kg/m².
- **Comorbidités** : 124 patients (22,6%) avaient au moins une comorbidité dont les plus fréquentes étaient vasculaires : notamment l'hypertension (7,2%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (6,2%) avec 1,8% des patients ayant du diabète de type 2.
- **Traitements antérieurs** : La majorité (82,9%) des patients ont reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur pour le stade métastatique. Au total parmi 409 patients, 97,8% des patients ont reçu un traitement à base de chimiothérapie et 2,9% ont reçu un traitement endocrine. Parmi

les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant le dernier traitement reçu était : le cyclophosphamide (86,8%) l'épirubicine (79,2%), le paclitaxel (46,5%), le paclitaxel (46,5%), et le docétaxel (43,8). De plus, 20,4% des patients ont reçu un traitement néoadjuvant dont le cyclophosphamide (56,9%) l'épirubicine (51,6%), le docétaxel (33,2%), un inhibiteur de l'aromatase (28,9%), le tamoxifène (25,9) ou un autre traitement (22,7%) .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 déruxtécane était de 41,8 mois ($\pm$ 230,1).
- Le score de performance ECOG était de 0 pour 600 patients (31,2%), 1 pour 1144 patients (59,4%) et supérieur ou égal à 2 pour 178 patients (9,2%) ;
- Le stade métastatique était noté chez 99,8% des patients tandis que le stade non résécable (sans métastase) était diagnostiqué chez 0,2% des patients ;
- Plusieurs localisations des métastases étaient observées, les plus fréquentes étaient situées au niveau des os (1481 patients, 77,2%), du foie (1062 patients, 55,4%), des ganglions lymphatiques (914 patients, 47,7%), des poumons (539 patients, 28,1%) et au niveau du système nerveux central (237 patients, 12,4%) ;
- 1600 patients (83,2%) étaient positifs à l'expression des récepteurs endocrines (RH+).

Les 617 prescripteurs actifs (ayant inclus au moins 1 patient) étaient répartis sur 257 centres en France dans le cadre de cet accès précoce. Ils exerçaient majoritairement dans des Centres de Lutte Contre le Cancer, CLCC (30,5%), des Centres Hospitaliers Généraux, CHG (26,7%), des Centres privés (27,7%), des Centres Hospitaliers Universitaires, CHU (17,5%).

Conditions d'utilisation du médicament

Sur les 1922 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été acceptée :

- La posologie prévue de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) était de 5,4mg/kg par cycle pour 1864 patients (97, %), soit la posologie préconisée dans l'AMM. Pour 55 patients, une réduction de dose était prévue : 4,4 mg/kg pour 49 patients et 3,2 mg/kg pour 6 patients ;

Sur les 717 patients ayant été exposés au traitement :

- 557 patients (77,7%) ont reçu entre 1 et 3 cycles : 1 cycle (179 patients, 25,0%), 2 cycles (101 patients, 14,1%) et 3 cycles (277 patients, 38,6%) ;
- 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 178 /187 patients pour lesquels l'information était disponible.
- 163 patients (22,7 %) avaient interrompu le traitement de façon définitive, les raisons étaient les suivantes : progression de la maladie pour 99 d'entre eux (60,7%) et décès pour 23 patients (14,1%) (la raison des décès considéré est la progression de la maladie sur la période de l'analyse avec 32 cas (94,1% des décès), 1 cas de décès lié à un événement indésirable a été identifié.

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** a été de 4,6 mois [4,1 ; 5,5]. A la date de gel de base, 554 patients (77,3%) étaient encore traités ou vivants.
- La **médiane de la survie globale** n'a pas été atteinte. A la date de gel de base, 679 patients (94,7%) étaient 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-Breast04.

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 (165 questionnaires reçus à l'inclusion et seulement 29 au cycle 6), les données de qualité de vie restent difficilement interprétables.

Profil de tolérance

Sur cette période de suivi du PUT-RD, 284 patients ont eu au moins un effet indésirable (EI) considéré comme reliés au trastuzumab déruxtécane (ou circuit CRPV), dont 115 graves, avec 13 décès considéré comme à la suite de la progression de la maladie.

Sur les 284 patients, 462 EI ont été recensés (315 attendus et 147 inattendus), les plus fréquents ont été :

- Des affections gastro-intestinales (84 EI) dont 17 cas graves. Il s'agissait principalement de nausées (n = 38), de diarrhée (n = 14) et de vomissement (n = 16) ;
- Des variations de poids correspondant à une augmentation (n = 62) ;
- Une asthénie (n = 44)

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

4. Discussion

Sans objet.

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.

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 27/10/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

5.2 Absence de traitement approprié

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission de la Transparence sur les traitements appropriés (avis d'expert).

Par conséquent, la Commission de la Transparence considère **qu'il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.**

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission sur ce critère. **Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car c'est un nouveau mécanisme d'action (immunothérapie conjuguée) à ce stade de la maladie avec un bénéfice établi notamment en réduction du risque de récurrence et de survenue de métastases (survie sans événement du groupe trastuzumab déruxtécane a été démontrée supérieure au groupe placebo (HR = 0,50 (IC95% : [0,40 ; 0,63])), et d'amélioration de la survie globale (survie sans décès du groupe trastuzumab déruxtécane a été démontrée supérieure au groupe placebo HR = 0,64, IC95% [0,48 ; 0,86]) avec respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,0028$ inférieurs aux seuils prédéfinis pour la significativité statistique. Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.**

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ENHERTU 100 mg (trastuzumab déruxtécane), poudre pour solution à diluer pour perfusion, 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 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 ligne d'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.

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

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 débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes