



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 AVRIL 2022

Sacituzumab govitecan
TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Il s'agit des seules thérapies ciblées disponibles à ce jour pour le cancer du sein triple négatif. Dans cette même population de patients mutés BRCA1/2, les sels de platine en monothérapie peuvent également constituer des alternatives de choix. En seconde ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés, les traitements de 1ère ligne et plus sont le plus souvent des mono-chimiothérapies et vont dépendre essentiellement des traitements reçus précédemment et de leur antériorité :

- en 1ère ligne sont préférés les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.

En cas d'expression de PD-L1, les dernières recommandations internationales NCCN préconisent l'association de pembrolizumab + chimiothérapie comme traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

- en 2ème ligne et plus, il n'existe pas de traitement standard, des mono-chimiothérapies telles que la capecitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide sont utilisées. Globalement, le choix du traitement se fera selon les antécédents de traitement, les caractéristiques des patients et de leur maladie.

Place du médicament

TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de TRODELVY (sacituzumab govitecan) par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capecitabine, gemcitabine ou vinorelbine), pour le traitement du cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitement systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé, en termes de : - o survie globale dans les populations sans métastases cérébrales (HR= 0,48, IC_{95%}[0,38 ; 0,59]) et ITT (incluant les métastases cérébrales) (HR= 0,51, IC_{95%}[0,41 ; 0,62]). - o et de survie sans progression dans les populations sans métastases cérébrales (HR=0,41, IC_{95%} [0,32 ; 0,52]) et ITT (HR=0,43, IC_{95%} [0,35 ; 0,54] ;). - d'un profil de tolérance acceptable par rapport à la chimiothérapie mais marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements), hématologiques (neutropénie et anémie) et généraux (fatigue, infection, hypersensibilité) que dans le groupe chimiothérapie, - et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, la Commission de la Transparence considère que TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie.
ISP	TRODELVY (sacituzumab govitecan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.
Population cible	Au maximum 2000 patients par an

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication d'AMM obtenue le 22/11/2021 : **« TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. »**

Le sacituzumab govitecan est un anticorps-conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2).

Cette spécialité est disponible en France dans le cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS.

02 INDICATIONS

« TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée de sacituzumab govitecan est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Traitement préventif

Avant chaque dose de sacituzumab govitecan, il est recommandé d'administrer un traitement préventif des réactions liées à la perfusion et des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI).»

04 BESOIN MEDICAL

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes avec 58 459 cas estimés en 2018¹. Cette incidence augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme.

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 14 à 16% des cas, le TNBC n'exprime pas les récepteurs hormonaux (ni ER ni PgR) et ne surexprime pas les récepteurs HER2 (HER2-).

¹ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z 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. Volume 1 - Tumeurs solides.

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2^{2,3}.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (*poly(ADP-ribose) polymérase*) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Il s'agit des seules thérapies ciblées disponibles à ce jour pour le cancer du sein triple négatif. Dans cette même population de patients mutés BRCA1/2, les sels de platine en monothérapie peuvent également constituer des alternatives de choix. En seconde ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés, les traitements de 1^{ère} ligne et plus sont le plus souvent des mono-chimiothérapies et vont dépendre essentiellement des traitements reçus précédemment et de leur antériorité :

- **en 1^{ère} ligne** sont préférés les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab⁴ peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.

En cas d'expression de PD-L1, les dernières recommandations internationales NCCN préconisent l'association de pembrolizumab + chimiothérapie comme traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

- **en 2^{ème} ligne et plus**, il n'existe pas de traitement standard, des mono-chimiothérapies telles que la capecitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide sont utilisées. Globalement, le choix du traitement se fera selon les antécédents de traitement, les caractéristiques des patients et de leur maladie.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical important de disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour **le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.**

² NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 5.2021

³ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649.

⁴ Bévazizumab dispose d'une prise en charge dérogatoire en France pour le traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

05.1 Médicaments

Ce sont les monochimiothérapies préconisées à partir de la deuxième ligne de traitement tels que la capécitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide. Le choix du traitement se fera selon notamment les antécédents de traitement et les caractéristiques des patients. Aucun de ces médicaments n'a actuellement une AMM spécifique dans le cancer du sein triple négatif à cette ligne de traitement.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie, sont les traitements cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux États-Unis

La spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant :

“TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, at least one of them for metastatic disease”.

Ce libellé est superposable à celui de l'indication faisant l'objet de la présente demande.

► Prise en charge dans l'Union Européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans **le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie**, repose sur les résultats de l'étude IMMU-132-05 (étude ASCENT).

Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capecitabine, gemcitabine ou vinorelbine), pour le traitement du cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitement systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé.

07.1 Efficacité

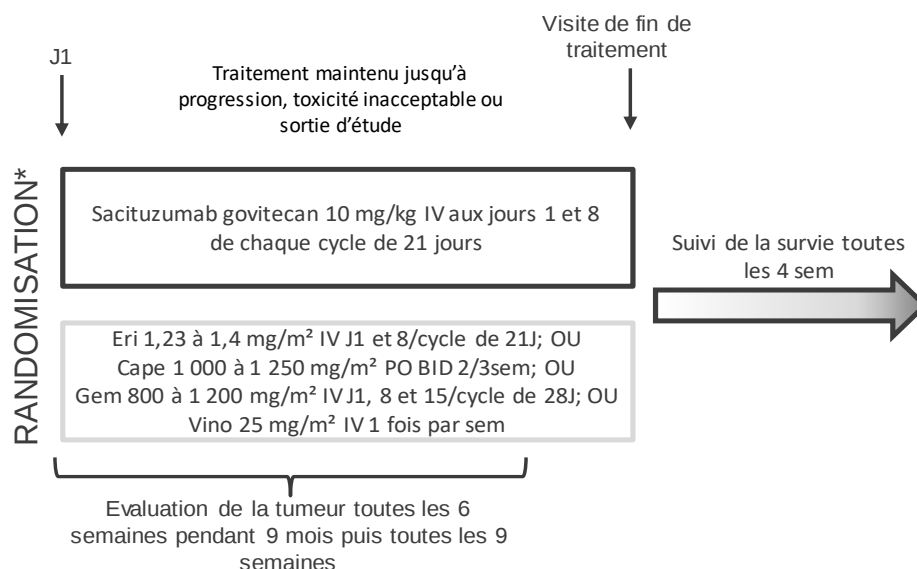
7.1.1 Etude ASCENT

Référence	An international, multi-center, open-label, randomized, phase 3 trial of sacituzumab govitecan versus treatment of physician choice in patients with metastatic triple negative breast cancer who received at least two prior treatment ⁵ .
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02574455
Principal objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan à celle de la chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC) sur le critère de survie sans progression, chez des patients atteints de cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique, précédemment traités par au moins 2 chimiothérapies systémiques, et ne présentant pas de métastase cérébrale à l'inclusion.
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (stratification selon le nombre de traitements précédents pour la maladie avancée [2-3 et > 3], la région géographique et la présence de métastases cérébrales), en ouvert, en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de sacituzumab govitecan versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (éribuline, capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine).
Date et durée de l'étude	- Dates de recrutement (1^{er} patient inclus – dernier patient inclus) : 11/2017- 09/2019 - Date d'extraction de base pour l'analyse principale de survie sans progression : 11/03/2020 - Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi : 25/02/2021 A noter que sur avis du comité de contrôle des données d'efficacité et de tolérance (Mars 2020) cette étude a été arrêtée plus tôt que prévue du fait de signaux d'efficacité. Etude conduite dans 82 centres et 7 pays, dont la France (10 centres ayant inclus 62 patients [11,7% de la population totale de l'étude]).
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 ans ou plus ; - Cancer du sein triple négatif confirmé par histologie ou cytologie sur la biopsie (ou autre échantillon) la plus récente, et selon les critères de l'<i>American Society of Clinical Oncologists/College of American Pathologists</i>. Le caractère triple négatif était défini par une expression < 1% des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et un test négatif par hybridation <i>in-situ</i> pour le HER2 (<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>) ; - Maladie métastatique documentée par imagerie (scanner ou Imagerie par Résonance Magnétique [IRM]) ; - Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (les maladies uniquement osseuses n'étaient pas incluses) ;

⁵ Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM et al; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.

	• Disponibilité d'une IRM cérébrale pour les patients présentant des métastases cérébrales. Ces patients devaient avoir une maladie du système nerveux central stable depuis au moins 4 semaines. • Les traitements par corticoïdes à haute dose devaient avoir été arrêtés au moins 2 semaines avant la randomisation (une corticothérapie à faible dose [≤ 20 mg/j d'équivalent prednisone] était autorisée si stable depuis au moins 4 semaines) ; • Maladie réfractaire ou en rechute après au moins 2 chimiothérapies de référence administrées dans le cadre du traitement du cancer du sein non-résécable, localement avancé ou métastatique. Un traitement adjuvant ou néo-adjuvant pouvait compter comme 1 ligne si la maladie avait progressé à un stade non-résécable, localement avancé ou métastatique dans les 12 mois suivant l'arrêt de ce traitement. - Pour les patients avec une mutation BRCA1/2 ayant reçu un inhibiteur de PARP approuvé, ce traitement pouvait compter comme 1 des 2 lignes de traitement pour ce critère d'inclusion, - Tous les patients devaient avoir reçu un traitement antérieur par taxane (sans prise en compte du stade de la maladie au moment de son administration). Les patients ayant une contre-indication ou étant intolérants aux taxanes étaient éligibles s'ils avaient initié au moins 1 cycle de taxane ayant conduit à l'observation de la contre-indication ou de l'intolérance ; • Eligible à une chimiothérapie par éribuline, capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine ; • Score de performance ECOG de 0 ou 1 ; • Espérance de vie ≥ 3 mois selon l'investigateur.
Principaux critères de non-inclusion	• Les patients ne devaient pas avoir d'antécédent d'autre tumeur active au cours des 3 dernières années (à l'exception des cancers de la peau non-mélanome et des carcinomes <i>in-situ</i> du col de l'utérus qui étaient acceptés) ; • Infections par le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; • Antécédent d'angor instable, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive au cours des 6 mois précédant la randomisation, ou arythmie cardiaque cliniquement significative en cours, nécessitant un médicament anti-arythmique ; • Antécédent de maladie pulmonaire obstructive active cliniquement significative ou d'autres maladies respiratoires chroniques modérées à sévères au cours des 6 mois précédant la randomisation ; • Antécédent de saignement cliniquement significatif, d'occlusion intestinale ou de perforation gastro-intestinale au cours des 6 mois précédant la randomisation ; • Infection nécessitant une antibiothérapie dans la semaine précédant la randomisation ; • Maladie chronique inflammatoire de l'intestin active • Antécédent de traitement par irinotécan.

Schéma de l'étude



* Randomisation stratifiée selon le nombre de traitements antérieurs pour le stade avancé (2-3 vs >3), la région géographique et la présence de métastases cérébrales à l'inclusion

Eri=Eribuline, Cape=Capécitabine, Gem=Gemcitabine, Vino= Vinorelbine, PO=*per os*, IV=IntraVeineux ; BID=deux fois par jour ; J=jour ; sem=semaine.

Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :

- Sacituzumab govitecan 10 mg/kg administré en perfusion IV lente⁶ aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours ;
- Le traitement laissé au choix de l'investigateur parmi les 4 monochimiothérapies suivantes :
 - Eribuline 1,23 mg/m² (pour les centres européens) ou 1,4 mg/m² (pour les centres américains) administré en perfusion IV de 2 à 5 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours,
 - Capécitabine 1 000-1 250 mg/m² administré par voie orale 2 fois par jour pendant les 14 premiers jours de chaque cycle de 21 jours,
 - Gemcitabine 800-1 200 mg/m² administré en perfusion IV de 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours,
 - Vinorelbine 25 mg/m² administré en perfusion IV de 6-10 minutes une fois par semaine.

Traitements étudiés

Des ajustements de dose et des interruptions temporaires du traitement étaient autorisés en cas de survenue d'événements indésirables.

Arrêt du traitement :

Le traitement à l'étude devait être arrêté immédiatement dans les cas suivants :

- Première documentation d'une progression de la maladie ou d'une détérioration des symptômes, en absence de bénéfice clinique, indiquant un échec du traitement ;
- Toxicité inacceptable ;
- Interruption temporaire de traitement durant plus de 3 semaines ;
- Grossesse ;
- Décision du médecin ;
- Retrait de consentement du patient ;
- Critères spécifiques en fonction du traitement reçu

Traitements concomitants :

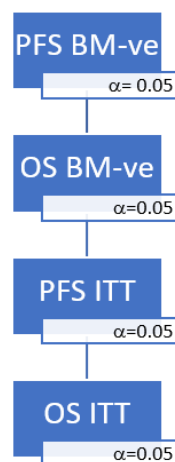
Au cours de l'étude, les patients ne devaient pas recevoir d'autres anticancéreux, une corticothérapie à haute dose ou des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4.

⁶ ≤50 mg/h pour la première administration puis entre 100 et 200 mg/h pour les administrations suivantes.

Critère de jugement principal	• Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation et évalué par le comité de revue indépendant en aveugle (BICR) d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) (population sans métastase cérébrale [BM-ve]). La réponse au traitement était évaluée par le BICR selon les critères RECIST version 1.1 toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 36, puis toutes les 9 semaines jusqu'à la progression ou l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires clés (hiérarchisés) – population BM-ve et ITT</u> 1) Survie globale (SG) en population BM-ve, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ; 2) Survie sans progression (SSP) en population ITT ; 3) Survie globale (SG) en population ITT. <u>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires - population BM-ve et ITT pour les critères d'efficacité, et, population traitée pour les critères de tolérance</u> • Taux de réponse objective, évaluée par le BICR, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement ; • Délai avant obtention de la réponse, défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de première réponse confirmée selon le BICR ; • Durée de réponse, définie comme le délai entre la date d'obtention de la 1^{ère} réponse confirmée et la date d'observation par le BICR d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; • Taux de bénéfice clinique, évalué par le BICR, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle ou une maladie stable ≥ 6 mois au cours du traitement ; • Taux de réponse objective, délai avant obtention de la réponse, durée de la réponse et taux de bénéfice clinique évalués par l'investigateur ; • Qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 ; • Tolérance du traitement évaluée par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure un total de 488 patients en population ITT dont un maximum de 15% (n=74) présentant des métastases cérébrales. De plus, il a été fait l'hypothèse qu'un HR entre les groupes de 0,667 sur le critère de SSP, correspondant à une amélioration de 50% sur ce même critère avec sacituzumab govitecan par rapport au TPC, était cliniquement pertinent. L'analyse principale de SSP devait être réalisée lorsque 425 événements avaient été rapportés par l'investigateur en population ITT (uniquement si ≥ 315 événements avaient également été rapportés selon le BICR en population BM-ve). Si le HR était de 0,667 pour l'analyse de la SSP selon le BICR en population BM-ve, alors l'étude disposait d'une puissance de 95% pour démontrer la différence entre les groupes de traitement avec un risque alpha de 0,05. La survie globale devait être évaluée une première fois (première analyse intermédiaire) en même temps que l'analyse principale de SSP, et une seconde fois (analyse finale) lorsque 330 décès auraient été rapportés en population BM-ve. En supposant que 72% des décès prévus auraient été rapportés lors de l'analyse intermédiaire, et si le HR était de 0,7 pour l'analyse de la SG en population BM-ve, alors l'étude disposait d'une puissance de 89,5% pour démontrer la différence entre les groupes de traitement avec un risque alpha de 0,05. A noter que pour l'analyse intermédiaire de SG, le niveau de significativité devait être calculé en utilisant une procédure de dépense de l'alpha de Lan-DeMets avec des bornes d'O'Brien et Fleming.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u> Les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés ont fait l'objet d'une analyse hiérarchisée. L'ordre hiérarchique des tests est celui présenté dans la Figure ci-dessous. La population BM-ve était testée en premier pour chacun des critères de SSP et de SG, suivie par la population ITT.

Les tests statistiques formels continuaient tant que la supériorité par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur était démontrée sur les critères de jugement, selon l'ordre prédéfini. Le risque α était transmis d'un critère au suivant jusqu'à la fin de l'analyse hiérarchisée.

Figure : Analyse hiérarchisée de l'étude ASCENT



PFS = Survie sans progression ; OS = Survie globale.

Deux éléments sont à noter pour l'analyse hiérarchisée :

- Pour les analyses de SG, si pertinent, l'alpha était ajusté selon le nombre réel de décès observés (que ce soit pour l'analyse intermédiaire ou l'analyse finale) en utilisant une procédure de dépense de l'alpha de Lan-DeMets avec des bornes d'O'Brien et Fleming,
- En cas d'absence de significativité sur le critère de SG lors de l'analyse intermédiaire (que ce soit en population BM-ve ou ITT), l'alpha était conservé pour l'analyse finale de SG lors de laquelle l'hypothèse pouvait être à nouveau testée, sans rupture de la hiérarchie.

Lors de l'analyse intermédiaire, le nombre d'événements de SSP et de décès prévus au protocole avait été atteint. L'analyse intermédiaire de SG a donc été considérée comme l'analyse finale, et aucun ajustement de l'alpha n'a été réalisé.

Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement principal

Test de supériorité de l'effet :

La comparaison entre les groupes en termes de SSP a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié (selon les facteurs de stratification de la randomisation).

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer la courbe de SSP.

Quantification de l'effet :

Le *Hazard Ratio* (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% étaient estimés pour la SSP en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule co-variable.

Analyses de sensibilité et en sous-groupes :

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de SSP en faisant varier les méthodes de censure des données ou en utilisant l'évaluation selon l'investigateur (au lieu de celle du BICR).

Enfin des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon l'âge des patients, leur ethnie, leur région géographique, le statut triple négatif au diagnostic initial, les antécédents de chirurgie ou de radiothérapie, le statut BRCA de la tumeur, le niveau d'expression de Trop-2, la présence de métastase hépatique ou le statut UGT1A1.

Méthode d'analyse statistique pour le critère secondaire clé hiérarchisé

Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation de la survie globale en populations BM-ve et ITT, ainsi que de la survie sans progression en population ITT, étaient les mêmes que celles décrites ci-dessus pour le critère de jugement principal.

A noter que des analyses en sous-groupes ont également été réalisées pour ces critères. En plus des sous-groupes mentionnés ci-dessus, une analyse a été réalisée selon la présence/l'absence de métastase cérébrale pour les critères évalués en population ITT. Les patients avec métastases cérébrales étaient définis comme ceux ayant une métastase cérébrale en cours à l'inclusion ou ayant un antécédent de métastase cérébrale (i.e. avec antécédent de radiothérapie cérébrale ou de chirurgie cérébrale liée au cancer).

Méthode d'analyse statistique pour les critères secondaires non hiérarchisés

Le taux de réponse objective et le taux de bénéfice clinique ont été analysés par une méthode de Cochran-Mantel-Haensel stratifiée et les intervalles de confiance à 95% des Odd Ratios (OR) ont été calculés selon une méthode exacte de Clopper-Pearson.

Les autres critères ont été analysés en utilisant des statistiques descriptives.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 22.1), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, et des anomalies biologiques, ainsi que les patients décédés.

Population d'analyse :

Les analyses d'efficacité ont été menées sur deux populations distinctes :

- les patients randomisés ne présentant pas de métastase cérébrale (Population BM-ve)
- l'ensemble des patients randomisés (population ITT).

Elles sont réalisées selon le groupe dans lequel les patients ont été randomisés.

Les analyses de tolérance ont été conduites sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une fois le traitement (population traitée). Les analyses sont réalisées selon le traitement effectivement reçu au cours de l'étude.

Principaux amendements au protocole :

Six amendements au protocole ont été effectués pour cette étude :

- Amendement 1 du 05/05/2017 : Ajout du critère d'inclusion sur l'obligation d'un antécédent de traitement par taxane
- Amendement 3 du 22/02/2018 : Ouverture de l'inclusion aux patients avec un cancer du sein triple négatif localement avancé ; augmentation de la taille de l'échantillon ; ajout des objectifs secondaires et des critères secondaires de SSP et de SG en population ITT ; limitation de l'inclusion des patients avec métastases cérébrales à 15% de l'effectif total ;
- Amendement 4 du 11/05/2018 : Retrait de l'objectif secondaire et du critère de jugement secondaire de SSP évaluée par l'investigateur ; ajout du critère de non-inclusion sur les antécédents de traitement par irinotecan ; ajout de la procédure hiérarchisée pour les tests statistiques ;
- Amendement 5 du 14/06/2019 : Retrait de la possibilité d'inclusion des patients avec un cancer du sein triple négatif localement avancé ;

Résultats :

■ Effectifs

Au total, 529 patients ont été randomisés dans l'étude ASCENT :

- 267 dans le groupe sacituzumab govitecan
- 262 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [TPC]).

Parmi eux, 482 ont reçu au moins 1 dose de traitement.

A la date de l'extraction des données au 11/03/2020, la durée médiane de suivi des patients de la population ITT était de 10,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,3 mois dans le groupe TPC. Cette durée était de 11,2 mois et de 6,2 mois respectivement dans la population BM-ve.

Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression de la maladie (86,0% dans le groupe sacituzumab govitecan et 82,1% dans le groupe TPC).

Parmi les 224 patients du groupe TPC qui ont reçu au moins 1 fois le traitement, 122 (54,5%) ont reçu l'eribuline, 43 (19,2%) la vinorelbine, 31 (13,8%) la gemcitabine et 28 la capecitabine (12,5%).

■ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement (Tableau 1.)

L'âge médian était de 54 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (99,3% dans le groupe sacituzumab govitecan et 100% dans le groupe TPC). En population ITT, les patients inclus dans l'étude avaient reçu en médiane 4 lignes de traitement systémiques antérieurs. Tous les patients avaient reçu au moins 2 traitements systémiques antérieurs. Les patients avaient reçu précédemment des taxanes (100%), des anthracyclines (82%), du carboplatine (66%), des inhibiteurs PD-1 ou PD-L1 (27%) et des inhibiteurs de PARP (7%). Les patients avaient reçu au moins 1 ligne de traitement au stade métastatique (96,6%) ou localement avancé (3,4%). Concernant le nombre de traitements systémiques antérieurs pour le stade avancé (facteur de stratification), 68,9% des patients avaient reçu 2-3 lignes et 31,1% > 3 lignes. Pour rappel, dans les critères d'inclusion, un traitement adjuvant ou néo-adjuvant pouvait compter comme 1 ligne si la maladie avait progressé à un stade non-résécable, localement avancé ou métastatique dans les 12 mois suivant l'arrêt de ce traitement.

Parmi les patients qui avaient une mutation BRCA1/2, 10 sur 16 (62%) dans le groupe sacituzumab govitecan et 11 sur 18 (61%) dans le groupe chimiothérapie avaient reçu précédemment des inhibiteurs de PARP.

A noter que 29% des patients avaient précédemment reçu une immunothérapie, dont le pembrolizumab dans 17% des cas.

En population ITT, 61 patients avaient des métastases cérébrales (32 dans le groupe sacituzumab govitecan et 29 dans le groupe TPC).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - Étude ASCENT

	Population BM-ve		Population ITT	
	Sacituzumab govitecan N=235	TPC N=233	Sacituzumab govitecan N=267	TPC N=262
Age, années				
Médian (Min-Max)	54,0 (29-82)	53,0 (27-81)	54,0 (27-82)	53,0 (27-81)
< 50 ans, n (%)	84 (35,7)	78 (33,5)	96 (36,0)	89 (34,0)
50-64 ans, n (%)	107 (45,5)	109 (46,8)	122 (45,7)	121 (46,2)
≥ 65 ans, n (%)	44 (18,7)	46 (19,7)	49 (18,4)	52 (19,8)
Sexe, n (%)				
Femmes	233 (99,1)	233 (100)	265 (99,3)	262 (100)
Hommes	2 (0,9)	0	2 (0,7)	0
Ancienneté du diagnostic initial, mois				
Médiane (Min-Max)	39,0 (4,2-432,9)	40,7 (5,5-339,2)	41,1 (4,2-432,9)	42,3 (5,5-339,2)
Ancienneté du diagnostic au stade métastatique, mois				
Médiane (Min-Max)	15,8 (0,1-202,9)	15,2 (-0,4-140,1)	16,8 (0,1-202,9)	15,8 (-0,4-140,1)
Score ECOG, n (%)				
0	108 (46,0)	98 (42,1)	121 (45,3)	108 (41,2)
1	127 (54,0)	135 (57,9)	146 (54,7)	154 (58,8)

Diagnostic de cancer du sein triple négatif d'emblée, n (%)				
Oui	165 (70,2)	157 (67,4)	192 (71,9)	180 (68,7)
Statut mutationnel BRCA1/2, n (%)				
Positif	16 (6,8)	18 (7,7)	20 (7,5)	23 (8,8)
Sites de métastases les plus fréquents, n (%)				
Poumon	108 (46,0)	97 (41,6)	131 (49,1)	115 (43,9)
Foie	98 (41,7)	101 (43,3)	107 (40,1)	114 (43,5)
Ganglion axillaire	57 (24,3)	73 (31,3)	59 (22,1)	78 (29,8)
Ganglion médiastinal	57 (24,3)	62 (26,6)	61 (22,8)	68 (26,0)
Os	48 (20,4)	55 (23,6)	62 (23,2)	63 (24,0)
Paroi thoracique	46 (19,6)	64 (27,5)	51 (19,1)	68 (26,0)
Métastase cérébrale, n (%)				
Oui	NA	NA	32 (12,0)	29 (11,1)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)				
Chirurgie	222 (94,5)	222 (95,3)	252 (94,4)	250 (95,4)
Radiothérapie (hors cerveau)	196 (83,4)	185 (79,4)	223 (83,5)	206 (78,6)
Cadre des traitements systémiques précédents, n (%)				
Adjuvant	140 (59,6)	129 (55,4)	161 (60,3)	148 (56,5)
Néoadjuvant	113 (48,1)	111 (47,6)	124 (46,4)	125 (47,7)
Métastatique	226 (96,2)	231 (99,1)	258 (96,6)	260 (99,2)
Localement avancé	8 (3,4)	4 (1,7)	10 (3,7)	5 (1,9)
Nombre de ligne de traitements systémiques antérieures pour le stade avancé* (facteur de stratification), n (%)				
2-3, n (%)	166 (70,6)	164 (70,4)	184 (68,9)	181 (69,1)
> 3, n (%)	69 (29,4)	69 (29,6)	83 (31,1)	81 (30,9)
Nombre de ligne de traitements systémiques antérieures quel que soit le stade				
Médiane (Min-Max)	4,0 (2-17)	4,0 (2-14)	4,0 (2-17)	4,0 (2-14)
2, n (%)	31 (13,2)	31 (13,3)	33 (12,4)	32 (12,2)
3, n (%)	61 (26,0)	55 (23,6)	66 (24,7)	60 (22,9)
4, n (%)	53 (22,6)	57 (24,5)	59 (22,1)	62 (23,7)
5, n (%)	31 (13,2)	36 (15,5)	40 (15,0)	44 (16,8)
> 5, n (%)	59 (25,1)	54 (23,2)	69 (25,8)	64 (24,4)
Médicaments anticancéreux reçus précédemment les plus fréquents, n (%)				
Anthracyclines	188 (80,0)	192 (82,4)	217 (81,3)	218 (83,2)
Doxorubicine	121 (51,5)	122 (52,4)	142 (53,2)	141 (53,8)
Epirubicine	50 (21,3)	55 (23,6)	55 (20,6)	59 (22,5)
Taxane	235 (100)	233 (100)	267 (100)	262 (100)
Paclitaxel	177 (75,3)	187 (80,3)	204 (76,4)	210 (80,2)
Nab-paclitaxel	42 (17,9)	37 (15,9)	49 (18,4)	51 (19,5)
Docétaxel	88 (37,4)	75 (32,2)	101 (37,8)	83 (31,7)
Cyclophosphamide	192 (81,7)	192 (82,4)	221 (82,8)	216 (82,4)
Carboplatine	147 (62,6)	160 (68,7)	164 (61,4)	179 (68,3)
Capécitabine	147 (62,6)	159 (68,2)	171 (64,0)	183 (69,8)
Gemcitabine	70 (29,8)	99 (42,5)	85 (31,8)	106 (40,5)
Eribuline	77 (32,8)	72 (30,9)	88 (33,0)	85 (32,4)

* un traitement adjuvant ou néo-adjuvant pouvait compter comme 1 ligne si la maladie avait progressé à un stade non-résécable, localement avancé ou métastatique dans les 12 mois suivant l'arrêt de ce traitement.

Les résultats présentés sont issus de l'extraction de la base à la date du 11/03/2020. Il s'agissait d'une analyse intermédiaire qui a été considérée comme l'analyse finale.

La durée médiane de suivi des patients de la population ITT était de 10,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,3 mois dans le groupe TPC. Cette durée était de 11,2 mois et de 6,2 mois respectivement dans la population BM-ve.

► Critère de jugement principal : Survie sans progression évaluée en population BM-ve (i.e. sans métastase cérébrale) par le BICR (Tableau 2)

Un total de 316 événements pour la SSP était survenu dans la population BM-ve : 166 dans le groupe sacituzumab govitecan (70,6%) et 150 dans le groupe TPC (64,4%).

La médiane de survie sans progression dans la population sans métastases cérébrales a été de 5,6 mois (IC_{95%} [4,3 ; 6,3]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 1,7 mois (IC_{95%} [1,5 ; 2,6]) avec le TPC, soit un gain absolu de +3,9 mois avec sacituzumab govitecan (HR=0,41, IC_{95%} [0,32 ; 0,52]).

Tableau 2 : Résultats sur le critère principal de SSP en population BM-ve - Étude ASCENT

	Population BM-ve	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	235	233
Nombre d'événements, n (%)	166 (70,6)	150 (64,4)
HR [IC _{95%}] p	0,41 [0,32 ; 0,52] < 0,0001	
Taux de survie sans progression à : 3 mois % [IC _{95%}] 6 mois % [IC _{95%}] 12 mois % [IC _{95%}]	64,6 [57,9 ; 70,5] 44,2 [37,3 ; 50,9] 17,2 [11,8 ; 23,5]	27,0 [20,3 ; 34,1] 11,0 [6,4 ; 17,1] 6,7 [3,0 ; 12,5]
Médiane de survie sans progression (mois) [IC _{95%}]	5,6 [4,3 ; 6,3]	1,7 [1,5 ; 2,6]
Nombre de patients censurés, n (%)	69 (29,4)	83 (35,6)
En vie et sans progression à la date d'extraction	37 (15,7)	8 (3,4)
Décès après > 1 visite manquée	2 (0,9)	11 (4,7)
Décès après initiation d'un nouveau traitement anticancéreux	27 (11,5)	47 (20,2)
Perdu de vue	1 (0,4)	0
Pas d'évaluation tumorale post-inclusion	1 (0,4)	16 (6,9)
Progression après > 1 visite manquée	1 (0,4)	0
Retrait de consentement	0	1 (0,4)

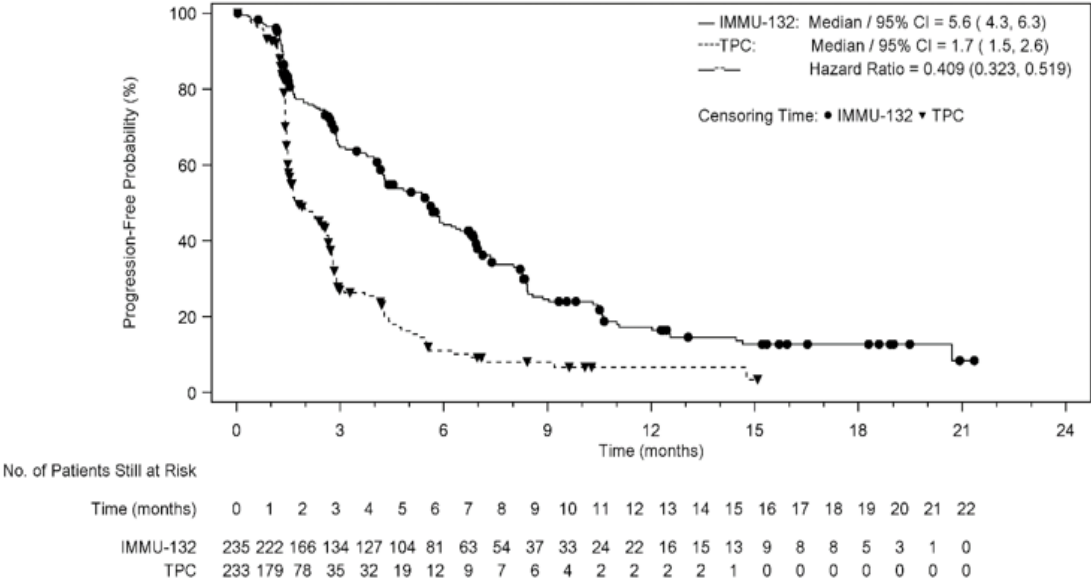


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de SSP en population BM-ve - Étude Ascent

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés :

• Survie globale en population BM-ve (Tableau 3)

Un total de 340 décès a été observé, 155 dans le groupe sacituzumab govitecan (66,0%) et 185 dans le groupe TPC (79,4%) soit une réduction relative du risque de décès de 52% par rapport au groupe TPC (HR= 0,48, IC_{95%}[0,38 ; 0,59]).

La médiane de survie globale a été de 12,1 mois (IC_{95%} [10,7 ; 14,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,7 mois (IC_{95%} [5,8 ; 7,7]) dans le groupe TPC, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur de sacituzumab govitecan.

Tableau 3 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population BM-ve - Étude ASCENT

	Population BM-ve	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	235	233
Nombre de décès, n (%)	155 (66,0)	185 (79,4)
HR [IC _{95%}] P	0,48 [0,38 ; 0,59] < 0,0001	
Taux de survie à :		
6 mois % [IC _{95%}]	82,4 [76,9 ; 86,7]	54,9 [48,0 ; 61,2]
12 mois % [IC _{95%}]	50,7 [43,9 ; 57,0]	22,2 [16,8 ; 28,0]
18 mois % [IC _{95%}]	30,5 [24,1 ; 37,1]	12,3 [7,9 ; 17,7]
24 mois % [IC _{95%}]	-	6,6 [2,4 ; 13,6]
Médiane de survie globale (mois) [IC _{95%}]	12,1 [10,7 ; 14,0]	6,7 [5,8 ; 7,7]

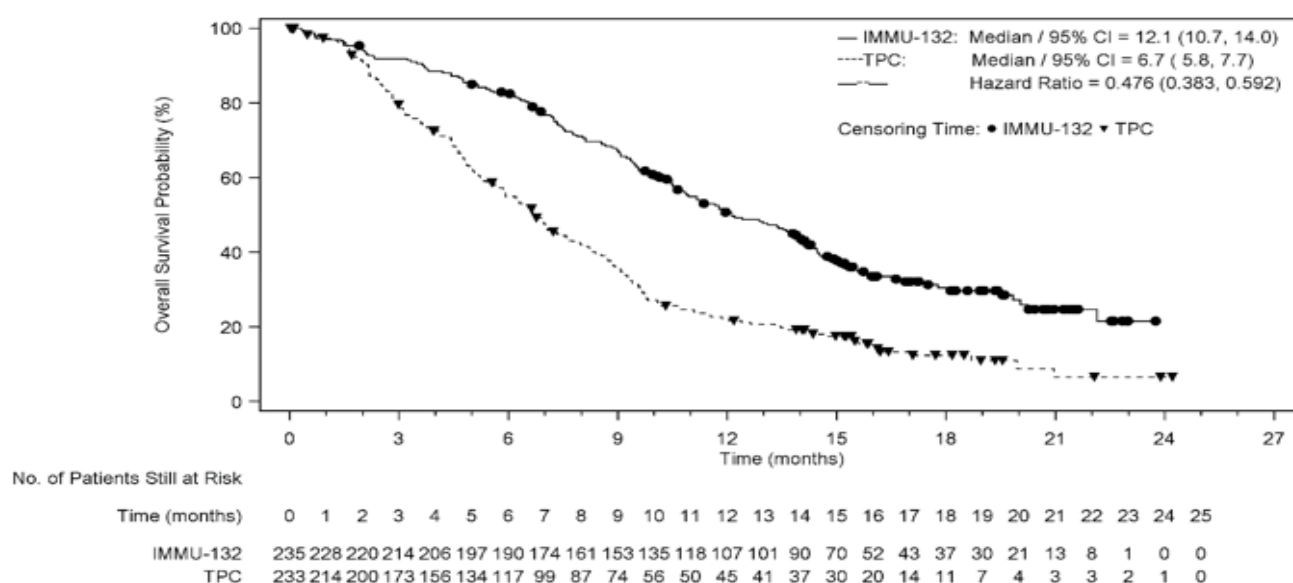


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population BM-ve- Étude ASCENT

• Survie sans progression évaluée en population ITT - BICR

Un total de 361 événements pour la SSP était survenu dans la population ITT : 190 dans le groupe sacituzumab govitecan (71,2%) et 171 dans le groupe TPC (65,3%).

La médiane de survie sans progression dans la population sans métastases cérébrales a été de 4,8 mois (IC_{95%}[4,1 ; 5,8]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 1,7 mois (IC_{95%}[1,5 ; 2,5]) avec le TPC, soit un gain absolu de +3,1 mois avec sacituzumab govitecan (HR=0,43, IC_{95%} [0,35 ; 0,54]).

Tableau 4 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de SSP en population ITT - Étude ASCENT

	Population ITT	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	267	262
Nombre d'événements, n (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
HR [IC _{95%}] p	0,43 [0,35 ; 0,54] < 0,0001	
Taux de survie sans progression à :		
3 mois % [IC _{95%}]	61,9 [55,5 ; 67,6]	27,1 [20,9 ; 33,8]
6 mois % [IC _{95%}]	40,6 [34,2 ; 46,9]	10,7 [6,4 ; 16,3]
12 mois % [IC _{95%}]	16,2 [11,2 ; 22,0]	6,0 [2,7 ; 11,2]
Médiane de survie sans progression (mois) [IC _{95%}]	4,8 [4,1 ; 5,8]	1,7 [1,5 ; 2,5]
Nombre de patients censurés, n (%)	77 (28,8)	91 (34,7)
<i>En vie et sans progression à la date d'extraction</i>	40 (15,0)	9 (3,4)
<i>Décès après > 1 visite manquée</i>	4 (1,5)	11 (4,2)
<i>Décès après initiation d'un nouveau traitement anticancéreux</i>	30 (11,2)	50 (19,1)
<i>Perdu de vue</i>	1 (0,4)	0
<i>Pas d'évaluation tumorale post-inclusion</i>	1 (0,4)	20 (7,6)
<i>Progression après > 1 visite manquée</i>	1 (0,4)	0
<i>Retrait de consentement</i>	0	1 (0,4)

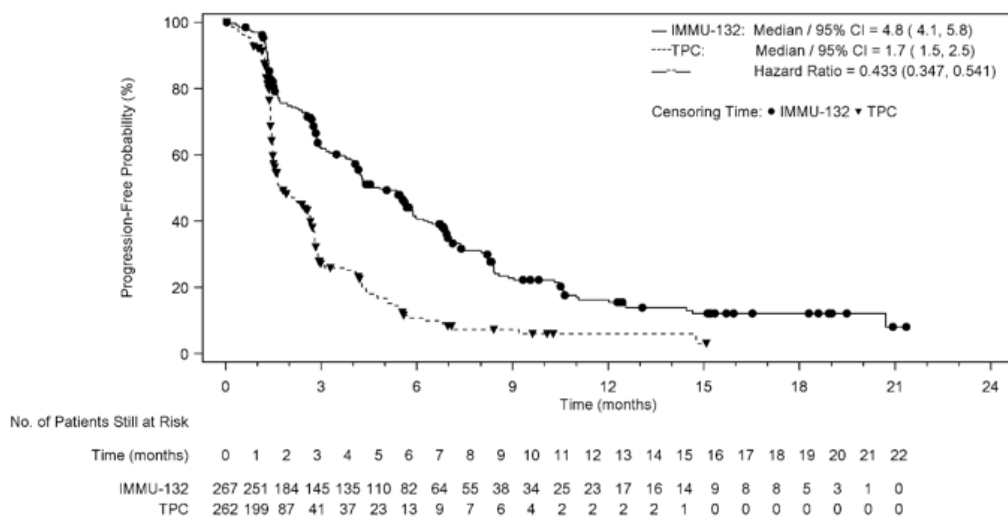


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de SSP en population ITT-Étude ASCENT

• Survie globale en population ITT (Tableau 5)

Un total de 385 décès a été observé, 179 dans le groupe sacituzumab govitecan (67,0%) et 206 dans le groupe TPC (78,6%) soit une réduction relative du risque de décès de 49% par rapport au groupe TPC (HR= 0,51, IC_{95%}[0,41 ; 0,62]).

La médiane de survie globale a été de 11,8 mois (IC_{95%} [10,5 ; 13,8]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,9 mois (IC_{95%} [5,9 ; 7,7]) dans le groupe TPC, soit un gain absolu de 4,9 mois en faveur de sacituzumab govitecan.

Tableau 5 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de SG en population ITT - Étude ASCENT

	Population ITT	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	267	262
Nombre de décès, n (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
HR [IC _{95%}] p	0,51 [0,41 ; 0,62] < 0,0001	
Taux de survie à :		
6 mois % [IC _{95%}]	79,3 [73,9 ; 83,7]	55,4 [48,9 ; 61,4]
12 mois % [IC _{95%}]	48,8 [42,5 ; 54,8]	23,0 [17,8 ; 28,5]
18 mois % [IC _{95%}]	28,6 [22,6 ; 34,8]	12,9 [8,7 ; 18,0]
24 mois % [IC _{95%}]	-	6,8 [2,8 ; 13,1]
Médiane de survie globale (mois) [IC _{95%}]	11,8 [10,5 ; 13,8]	6,9 [5,9 ; 7,7]

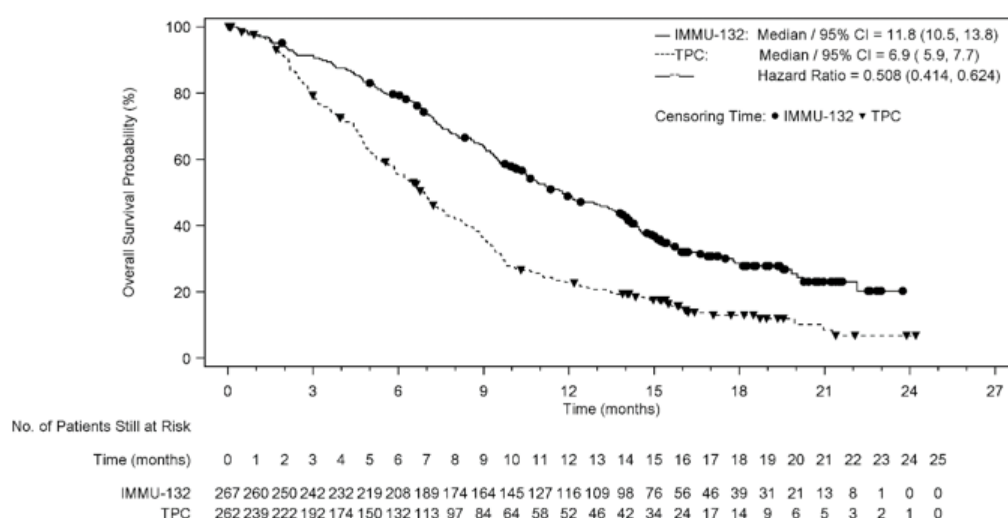


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de SG en population ITT- Étude ASCENT

► Critères de jugement exploratoires (évalués sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests)

• Taux de réponse objective et taux de bénéfice clinique - BICR

Analyse en population BM-ve

Le taux de réponse objective était de 34,9% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,7% dans le groupe TPC. Le taux de bénéfice clinique était de 44,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et 8,6% dans le groupe TPC.

Analyse en population ITT

Le taux de réponse objective était de 31,1% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,2% dans le groupe TPC. Le taux de bénéfice clinique était de 40,4% dans le groupe sacituzumab govitecan et 8,0% dans le groupe TPC.

• Délai avant obtention d'une réponse et durée de la réponse - BICR

Le délai médian avant obtention de la réponse a été environ de 1,5 mois dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC, que ce soit en population BM-ve ou ITT.

La durée de la réponse était de 6,3 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 3,6 mois dans le groupe TPC.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude ASCENT, a été analysée par la variation du score sur le questionnaire EORTC QLQ-C30.

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut être retenue sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude ASCENT

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 482 patients : 258 dans le groupe sacituzumab govitecan et 224 dans le groupe TPC. Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues de l'analyse à l'extraction de base en date du 11/03/2020. La durée médiane de suivi était de 10,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,3 mois dans le groupe TPC en population ITT. La durée médiane de traitement était de 4,4 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et entre 1,0 et 1,6 mois dans le groupe TPC selon la mono-chimiothérapie reçue.

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,6% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 97,8% dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant eu un EI de grades ≥ 3 a été de 72,1% et de 64,7% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

Les événements indésirables les plus fréquents ($> 20\%$) dans le groupe sacituzumab govitecan étaient des EI gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, constipation et vomissement), des EI hématologiques (neutropénies/diminution du nombre de neutrophiles et anémies) et des EI généraux tels que fatigue, alopecie, diminution de l'appétit, toux et douleurs abdominales. Dans le groupe TPC, il s'agissait d'EI gastro-intestinaux (nausée, constipation), hématologiques (neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles et anémie) et d'EI généraux (fatigue, diminution de l'appétit et dyspnée).

Les EI de grades 3-5 les plus fréquents ($> 10\%$ d'un groupe) étaient les neutropénies (34,5% vs 20,1%) et les diminutions du nombre de neutrophiles (20,9% vs 15,2%) respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC ainsi que les diarrhées (11,2% vs 0,9%) dans le groupe sacituzumab govitecan.

EI liés au traitement :

La proportion de patients ayant eu au moins un EI considéré lié au traitement a été de 97,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 85,7 % dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 considéré lié au traitement a été de 64,3% et de 46,9% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC. Les types d'EI jugés reliés aux traitements plus fréquents dans le groupe sacituzumab govitecan que dans le groupe TPC (différence $> 10\%$ entre les groupes) étaient les diarrhées (59,3% vs 12,1%), les nausées (57,0% vs 26,3%), les alopecies (46,1% vs 15,6%), les vomissements (29,1% vs 10,3%), les neutropénies (41,9% vs 25,0%), la fatigue (44,6% vs 30,4%) et les anémies (34,1% vs 23,7%).

Les EI de grades 3-5 jugés liés au traitement étaient la neutropénie (33,7% vs 19,6%), la diminution du nombre de neutrophiles (20,9% vs 14,7%) et la diarrhée (10,5% vs 0,4%) respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

El graves :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 26,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 28,1% dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant présenté un EIG jugé lié au traitement a été de 15,1% et de 8,5% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 4,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 5,4% dans le groupe TPC.

Décès :

Un total de 4 EI a conduit au décès du patient :

- 1 cas d'insuffisance respiratoire dans le groupe sacituzumab govitecan non jugé lié au traitement
- 3 cas dans le groupe TPC (un sepsis neutropénique jugé lié au traitement, un sepsis et une dégradation de l'état général liés à la progression de la maladie, jugés non liés au traitement).

Evénements indésirables d'intérêt particulier :

Les EI d'intérêt particulier ont été sélectionnés sur la base du profil de tolérance observé dans les essais cliniques du sacituzumab govitecan et sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	Sacituzumab govitecan N=258			TPC N=224		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
El gastro-intestinaux						
Diarrhée	168 (65,1)	29 (11,2)	0	38 (17,0)	2 (0,9)	0
Nausées	161 (62,4)	7 (2,7)	1 (0,4)	68 (30,4)	1 (0,4)	0
Vomissements	86 (33,3)	3 (1,2)	1 (0,4)	36 (16,1)	3 (1,3)	0
El hématologiques						
Neutropénie	168 (65,1)	125 (48,4)	46 (17,8)	99 (44,2)	65 (29,0)	30 (13,4)
Neutropénie fébrile	15 (5,8)	12 (4,7)	3 (1,2)	6 (2,7)	5 (2,2)	1 (0,4)
Thrombopénie	16 (6,2)	3 (1,2)	2 (0,8)	28 (12,5)	5 (2,2)	0
Anémie	101 (39,1)	24 (9,3)	0	62 (27,7)	13 (5,8)	0
Fatigue	168 (65,1)	ND	ND	112 (50,0)	ND	ND
Infections	137 (53,1)	24 (9,3)	2 (0,8)	80 (35,7)	13 (5,8)	7 (3,1)
Neuropathie	38 (14,7)	1 (0,4)	0	49 (21,9)	6 (2,7)	0
Hypersensibilité	88 (34,1)	3 (1,7)	0	46 (20,5)	3 (1,3)	0
El pulmonaires	2 (0,8)	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TRODELVY (sacituzumab govitecan), version 1.0 du 22/11/2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Infections graves secondaires à une neutropénie - Diarrhée sévère - Hypersensibilité
Risques importants potentiels	- Toxicité embryo fœtale
Informations manquantes	- Utilisation en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère - Immunogénicité

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet

7.3.4 Données issues du RCP

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Le SN-38 (la fraction « petite molécule » du sacituzumab govitecan) est métabolisé par l'enzyme uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT1A1). Les variants du gène de l'UGT1A1, tels que l'allèle UGT1A1*28, donnent une enzyme à l'activité réduite. Les sujets qui sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ont potentiellement un risque accru de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'anémie et peuvent avoir un risque accru d'autres effets indésirables après l'instauration du traitement par sacituzumab govitecan. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans **le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie**, repose sur les résultats de l'étude IMMU-132-05 (étude ASCENT).

Cette étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée (stratification selon le nombre de traitements précédents pour la maladie avancée [2-3 et > 3], la région géographique et la présence de métastases cérébrales), en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capecitabine, gemcitabine ou vinorelbine), pour le traitement du cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitement systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé.

Au total, 529 patients ont été randomisés dans l'étude ASCENT : 267 dans le groupe sacituzumab govitecan et 262 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [TPC]).

Parmi eux, 482 ont reçu au moins 1 dose de traitement.

A la date de l'extraction des données au 11/03/2020, la durée médiane de suivi des patients de la population ITT était de 10,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,3 mois dans le groupe TPC. Cette durée était de 11,2 mois et de 6,2 mois respectivement dans la population BM-ve.

Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression de la maladie (86,0% dans le groupe sacituzumab govitecan et 82,1% dans le groupe TPC).

Parmi les 224 patients du groupe TPC qui ont reçu au moins 1 fois le traitement, 122 (54,5%) ont reçu l'eribuline, 43 (19,2%) la vinorelbine, 31 (13,8%) la gemcitabine et 28 la capecitabine (12,5%).

Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 54 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (99,3% dans le groupe sacituzumab govitecan et 100% dans le groupe TPC). En population ITT, les patients inclus dans l'étude avaient reçu en médiane 4 lignes de traitement systémiques antérieurs. Tous les patients avaient reçu au moins 2 traitements systémiques antérieurs. Les patients avaient reçu précédemment des taxanes (100%), des anthracyclines (82%), du carboplatine (66%), des inhibiteurs PD-1 ou PD-L1 (27%) et des inhibiteurs de PARP (7%). Les patients avaient reçu au moins 1 ligne de traitement au stade métastatique (96,6%) ou localement avancé (3,4%). Concernant le nombre de traitements systémiques antérieurs pour le stade avancé (facteur de stratification), 68,9% des patients avaient reçu 2-3 lignes et 31,1% > 3 lignes.

Parmi les patients qui avaient une mutation BRCA1/2, 10 sur 16 (62%) dans le groupe sacituzumab govitecan et 11 sur 18 (61%) dans le groupe chimiothérapie avaient reçu précédemment des inhibiteurs de PARP.

A noter que 29% des patients avaient précédemment reçu une immunothérapie, dont le pembrolizumab dans 17% des cas. En population ITT, 61 patients avaient des métastases cérébrales (32 dans le groupe sacituzumab govitecan et 29 dans le groupe TPC).

■ Efficacité

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée en population BM-ve (i.e. sans métastase cérébrale) par le BICR et les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la survie globale en population BM-ve, la survie sans progression en population ITT et la survie globale en population ITT.

Survie sans progression évaluée en population BM-ve:

Un total de 316 événements pour la SSP était survenu dans la population BM-ve : 166 dans le groupe sacituzumab govitecan (70,6%) et 150 dans le groupe TPC (64,4%).

La médiane de survie sans progression dans la population sans métastases cérébrales a été de 5,6 mois (IC_{95%} [4,3 ; 6,3]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 1,7 mois (IC_{95%} [1,5 ; 2,6]) avec le TPC, soit un gain absolu de +3,9 mois avec sacituzumab govitecan (HR=0,41, IC_{95%} [0,32 ; 0,52]).

Survie globale en population BM-ve :

Un total de 340 décès a été observé, 155 dans le groupe sacituzumab govitecan (66,0%) et 185 dans le groupe TPC (79,4%) soit une réduction absolue du risque de décès de 52% par rapport au groupe TPC (HR= 0,48, IC_{95%}[0,38 ; 0,59])

La médiane de survie globale a été de 12,1 mois (IC_{95%} [10,7 ; 14,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,7 mois (IC_{95%} [5,8 ; 7,7]) dans le groupe TPC, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur de sacituzumab govitecan.

Ces résultats ont été retrouvés dans la population ITT avec une quantité d'effet plus faible :

- gain absolu de 3,1 mois en survie sans progression (HR=0,43, IC_{95%} [0,35 ; 0,54]).
- gain absolu de 4,9 mois en survie globale (HR= 0,51, IC_{95%}[0,41 ; 0,62])

■ Tolérance

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,6% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 97,8% dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant eu un EI de grades ≥ 3 a été de 72,1% et de 64,7% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 %) dans le groupe sacituzumab govitecan étaient des EI gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, constipation et vomissement), des EI hématologiques (neutropénies/diminution du nombre de neutrophiles et anémies) et des EI généraux tels que fatigue, alopecie, diminution de l'appétit, toux et douleurs abdominales. Dans le groupe TPC, il s'agissait d'EI gastro-intestinaux (nausée, constipation), hématologiques (neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles et anémie) et d'EI généraux (fatigue, diminution de l'appétit et dyspnée).

Les EI de grades 3-5 les plus fréquents (> 10 % d'un groupe) étaient les neutropénies (34,5% vs 20,1%) et les diminutions du nombre de neutrophiles (20,9% vs 15,2%) respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC ainsi que les diarrhées (11,2% vs 0,9%) dans le groupe sacituzumab govitecan.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 26,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 28,1% dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant présenté un EIG jugé lié au traitement a été de 15,1% et de 8,5% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 4,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 5,4% dans le groupe TPC.

Un total de 4 EI ont conduit au décès du patient :

- 1 cas d'insuffisance respiratoire dans le groupe sacituzumab govitecan non jugé lié au traitement
- 3 cas dans le groupe TPC (un sepsis neutropénique jugé lié au traitement, un sepsis et une dégradation de l'état général liés à la progression de la maladie, jugés non liés au traitement).

■ Discussion

Au total, dans l'étude randomisée IMMU-132-05 (étude ASCENT), en ouvert, la supériorité du sacituzumab govitecan a été démontrée par rapport à la chimiothérapie au choix de l'investigateur

(eribuline, capecitabine, gemcitabine ou vinorelbine), pour le traitement du cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitements systémiques ou plus, dont au moins l'un au stade avancé, en termes de survie globale et de survie sans progression.

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la transposabilité incertaine des résultats. En effet, seuls les patients avec un score de performance ECOG 0 ou 1 ont été inclus. De plus seul des patients au stade métastatique ont été inclus alors que l'indication octroyée par l'AMM concerne également les patients au stade localement avancé.
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire à caractère exploratoire, sans contrôle du risque alpha).
- le profil de tolérance de sacituzumab govitecan marqué par des EI gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissements), des EI hématologiques (neutropénies/diminution du nombre de neutrophiles et anémies) et des EI généraux tels que fatigue, infection, hypersensibilité, plus fréquents que dans le groupe TPC.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la morbi-mortalité chez les patients avec un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement 2 traitements systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé. Aucune conclusion formelle ne peut toutefois être tirée sur la qualité de vie ou sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, TRODELVY (sacituzumab govitecan) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (*poly(ADP-ribose) polymérase*) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Il s'agit des seules thérapies ciblées disponibles à ce jour pour le cancer du sein triple négatif. Dans cette même population de patients mutés BRCA1/2, les sels de platine en monothérapie peuvent également constituer des alternatives de choix. En seconde ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés, les traitements de 1^{ère} ligne et plus sont le plus souvent des mono-chimiothérapies et vont dépendre essentiellement des traitements reçus précédemment et de leur antériorité :

- **en 1^{ère} ligne** sont préférés les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.

En cas d'expression de PD-L1, les dernières recommandations internationales NCCN préconisent l'association de pembrolizumab + chimiothérapie comme seul traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, en cas de tumeur

exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 . KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'un accès précoce et est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence dans cette indication.

- **en 2^{ème} ligne et plus**, il n'existe pas de traitement standard, des mono-chimiothérapies telles que la capecitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide sont utilisées. Globalement, le choix du traitement se fera selon les antécédents de traitement, les caractéristiques des patients et de leur maladie.

Place de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans la stratégie thérapeutique :

TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital

► La spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un médicament à visée curative.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).

► TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié en raison de l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale mais avec une transposabilité des résultats non assurée (cf. rubrique 7.4 résumé et discussion), et malgré l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie

TRODELVY (sacituzumab govitecan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRODELVY (sacituzumab govitecan) est important dans l'indication de l'AMM

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et à la posologie de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de TRODELVY (sacituzumab govitecan) par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capecitabine, gemcitabine ou vinorelbine), pour le traitement du cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitements systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé, en termes de :
 - o survie globale dans les populations sans métastases cérébrales (HR= 0,48, IC_{95%}[0,38 ; 0,59]) et ITT (incluant les métastases cérébrales) (HR= 0,51, IC_{95%}[0,41 ; 0,62]).
 - o et de survie sans progression dans les populations sans métastases cérébrales (HR=0,41, IC_{95%} [0,32 ; 0,52]) et ITT (HR=0,43, IC_{95%} [0,35 ; 0,54] ;).
- d'un profil de tolérance acceptable par rapport à la chimiothérapie mais marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements), hématologiques (neutropénie et anémie) et généraux (fatigue, infection, hypersensibilité) que dans le groupe chimiothérapie,
- et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, la Commission de la Transparence considère que **TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie.**

09.3 Population cible

La population cible de TRODELVY (sacituzumab govitecan) est représentée par les patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

Il s'agit des patients :

- métastatiques *de novo* ayant reçu 2 lignes de traitement au stade métastatique,
- en récidive ayant reçu 1 traitement adjuvant/néoadjuvant et 1 ligne de traitement au stade métastatique.

En France, les données épidémiologiques de l'INCa indiquent une incidence de 58 459 nouveaux cas de cancer du sein (tous types confondus) en 2018⁷. La proportion des patients diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée (*de novo*) est estimée à 12% soit 7 015 patients. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10% à 25% évolueront vers un stade métastatique soit de 5 144 à 12 861 patients.⁸

Au stade métastatique, il est considéré qu'environ 17,8% des cancers du sein sont triple négatif, représentant donc de 916 à 2 289 patients en récidive métastatique TNBC et 1 249 patients métastatique *de novo* TNBC.

Ensuite, sur la base des données de la cohorte ESME⁹ il est estimé que :

- 96% des patients (métastatique *de novo* ou récidive) reçoivent une première ligne de traitement pour le stade métastatique,
- 59,3% des patients métastatiques *de novo* et 68,8% des patients en récidive reçoivent une seconde ligne de traitement,
- 62,7% des patients métastatiques *de novo* reçoivent une troisième ligne de traitement.

⁷ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z 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. Volume 1 - Tumeurs solides.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 juin 2021_Inscription_ENHERTU

⁹ Informations apportées par le laboratoire

Soit :

- 446 patients métastatiques *de novo* par an,
- 605 - 1 511 patients en récurrence par an,

La population cible est estimée à un maximum de 2000 patients par an en France.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

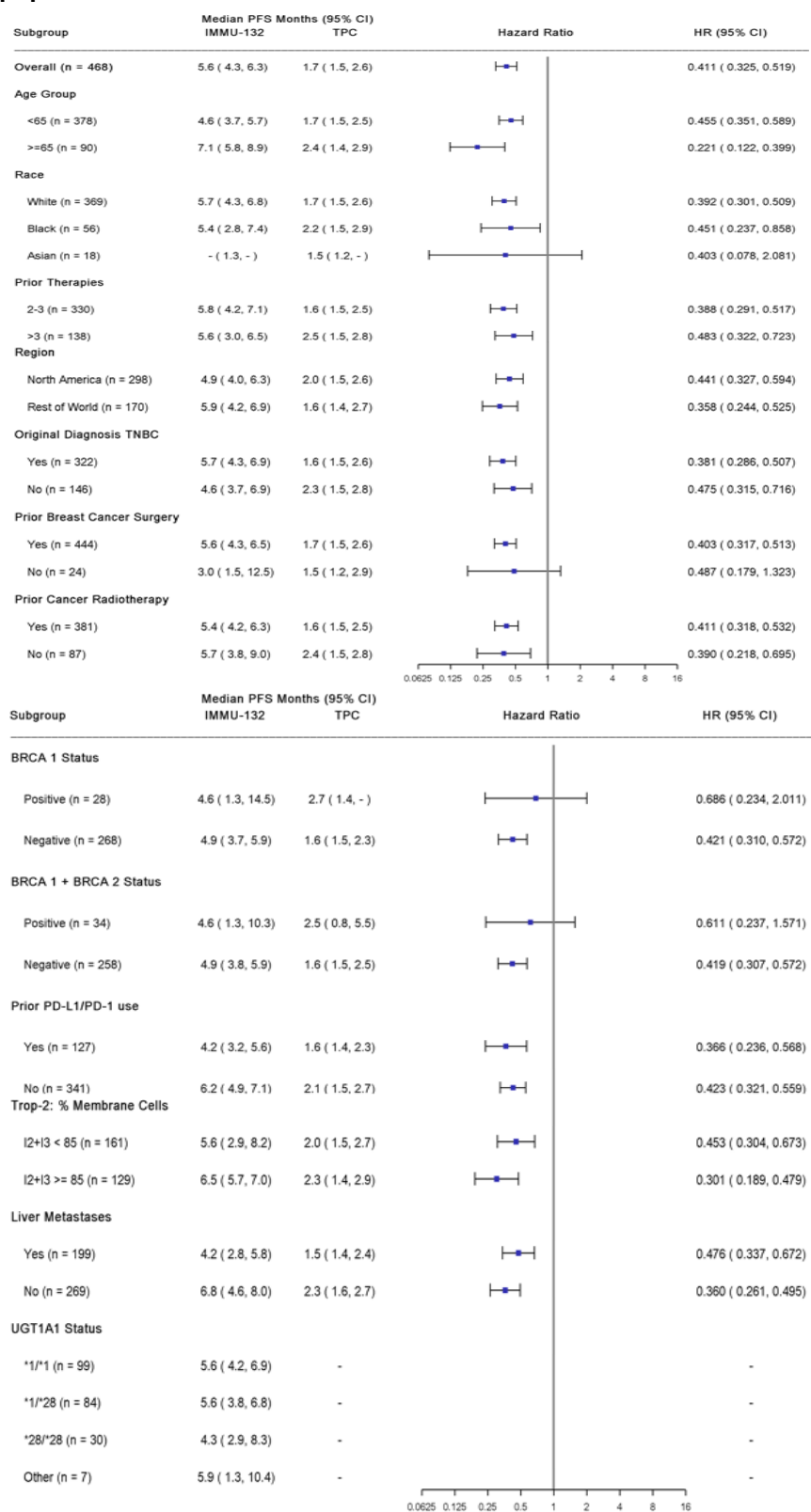
► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

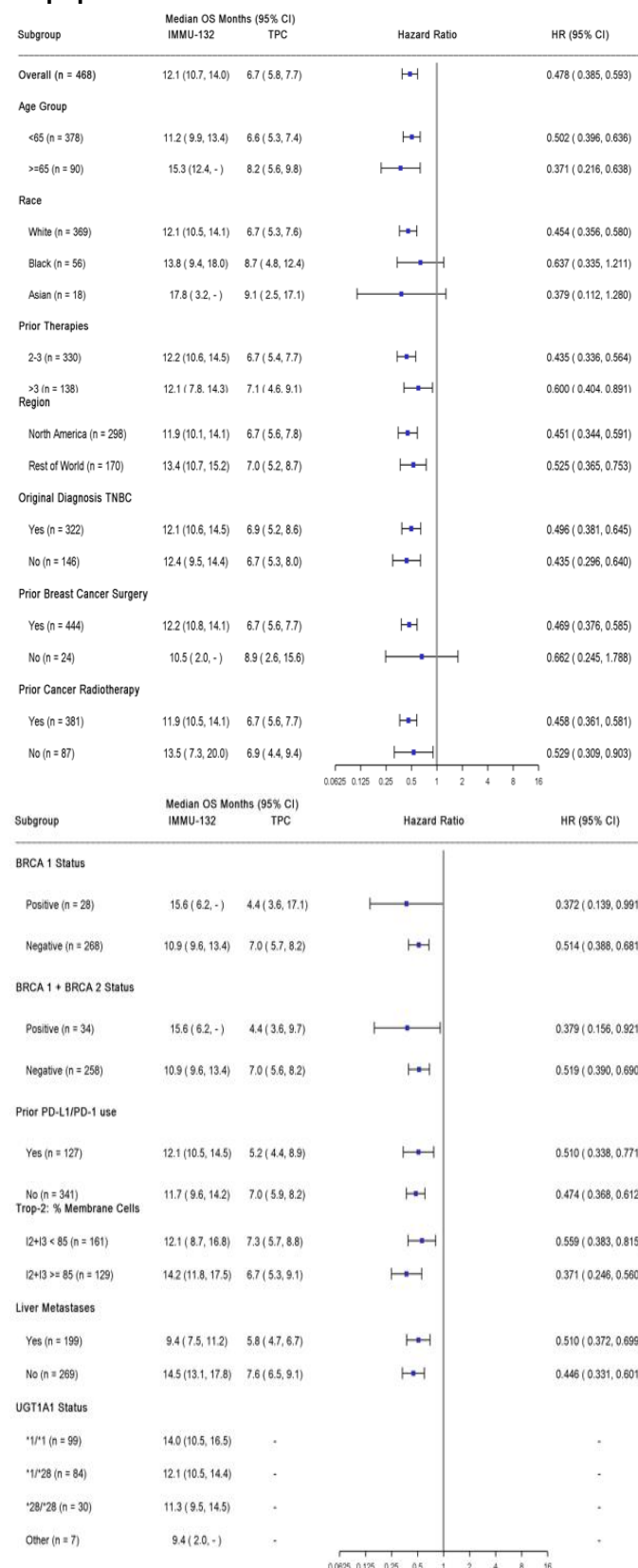
Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 06/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 852 5 6)
Demandeur	Gilead Sciences SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 L'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 1.0).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01FX17

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

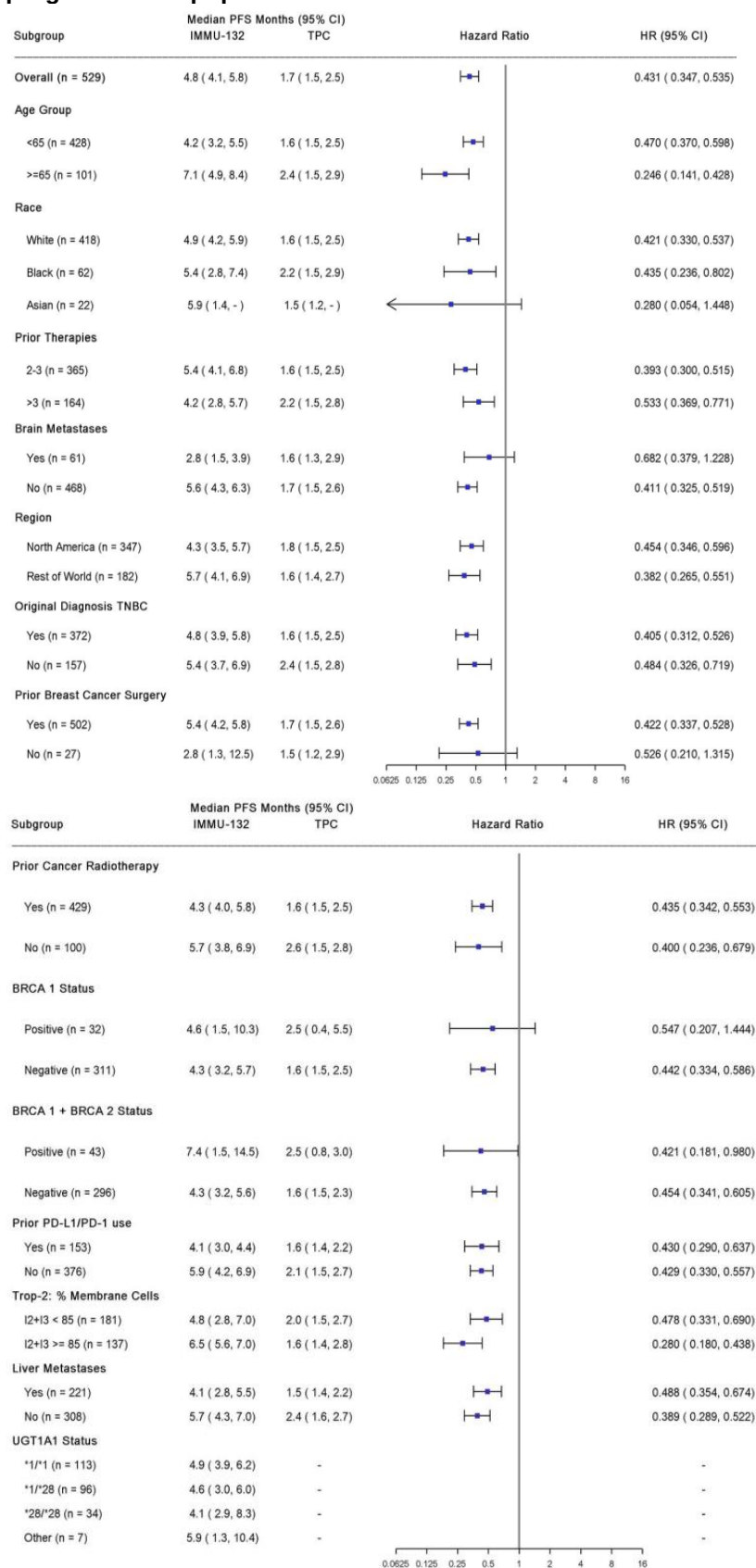
Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère principal de survie sans progression en population BM-ve à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT



Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population BM-ve à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT



Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie sans progression en population ITT à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT



Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population ITT à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT

