

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

trastuzumab déruxtécan

ENHERTU 100 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 ».

Place dans la stratégie diagnostique	Dans l'indication susmentionnée, trastuzumab déruxtécan (ENHERTU) est un traitement de 2ème ligne et plus pour les patients atteints d'un cancer du sein non résecable ou métastatique HER2 positif et ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 incluant les patients sans métastases cérébrales ou ayant des métastases cérébrales stables.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III DESTINY-BREAST-03 du traitement trastuzumab déruxtécan (ENHERTU) par rapport au comparateur trastuzumab emtasine (KADCYLA), en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) ; HR=0,28 IC95% : [0,22 ; 0,37], p<0,000001 avec une médiane non atteinte dans le groupe T-DXd et de 6,8 mois dans le groupe T-DM1 ne permettant pas de déterminer la quantité d'effet précise absolue sur ce critère • survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ; HR=0,64 ; IC 95 % [0,47 - 0,87] ; p=0,0037 avec des médianes non atteintes dans les groupes T-DXd et T-DM1 (taux de survie à 12

mois estimé à 94,1% (IC95% : [90,4 ; 96,4]) dans le groupe T-DXd versus 86,0% (IC95% : [81,1 ; 89,8]) dans le groupe T-DM1

Et ce malgré :

- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur la fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables : 21,4% des patients du groupe T-DXd versus 9,2% des patients du groupe T-DM1
- le risque de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, identifié comme risque important potentiels dans le plan de gestion des risques (PGR);
- l'absence de données en cas de métastases cérébrales symptomatiques (critère de non-inclusion de l'étude) en prenant en compte leur fréquence importante et l'absence d'alternative ayant démontré une efficacité dans ce contexte ;
- la durée de suivi limitée (suivi médian d'environ 28 mois dans le groupe T-DXd), un suivi à plus long terme étant nécessaire pour confirmer le bénéfice observé notamment sur la survie globale ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire).

la Commission considère que ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au comparateur KADCYLA (trastuzumab emtasine) chez les patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

Population cible	La population cible est estimée entre 3600 et 4800 patients par an.
Recommandations particulières Demande de données complémentaires	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Etude DESTINY-BREAST 03	10
3.3 Etude DESTINY-BREAST 02	13
3.4 Profil de tolérance	14
3.5 Données d'utilisation	16
3.6 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	16
3.7 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demandes de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Extension d'indication
DCI (ATC) Présentations concernées*	Trastuzumab déruxtécan (L01FD04) ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre jaune(brun) de 10 ml (CIP : 34009 550 792 9 3)
Listes concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	DAIICHI SANKYO FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non ré-sécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 ».
AMM	Date initiale (centralisée) : 18/01/2021 Date des rectificatifs et teneur : 11/07/2022 AMM conditionnelle, AMM initiale conditionnelle soumise aux conditions figurant à l'annexe II de l'AMM. Cette condition est maintenue à la suite de l'octroi de la nouvelle AMM modifiant l'indication. PGR : des mesures additionnelles de réduction du risque sont nécessaires pour l'utilisation sûre et efficace du médicament (cf. Annexe II de l'AMM)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	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) Statuts particuliers Accès précoce pré-AMM en 2 ème ligne (19/05/2022) Accès précoce en 3 ème ligne et plus (en post ATU au 01/07/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal avec la même séquence d'acides aminés que celle du trastuzumab conjugué à un agent cytotoxique.
Mécanisme d'action	ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) se compose d'un anticorps monoclonal, avec la même séquence d'acides aminés que celle du trastuzumab, qui se lie aux récepteurs HER2 exprimés à la surface de certaines cellules tumorales, couplé à un agent cytotoxique, le déruxtécan (DXd), un dérivé de l'irinotécan qui provoque des lésions de l'ADN et la mort cellulaire par apoptose.

Information au niveau international*	<p>En Europe, ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est pris en charge en Espagne et en Norvège dans une indication superposable.</p> <p>Des demandes de prise en charge sont prévues dans d'autres pays.</p> <p>ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) a l'AMM aux USA dans l'indication suivante superposable à l'AMM européenne : «Treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 positive breast cancer who have received a prior anti-HER2-based regimen either in the metastatic setting, or in the neoadjuvant or adjuvant setting and have developed disease recurrence during or within six months of completing therapy»</p>
Autres indications de l'AMM	<p>ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est notamment indiqué :dans le cancer du sein HER2-faible « en monothérapie est indiqué 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. »</p> <p>(Cf. RCP pour le libellé des autres indications de l'AMM)</p>
Evaluation par la Commission	<p>Calendrier d'évaluation</p> <p>– Date d'examen et d'adoption : 22 février 2023.</p> <p>Contributions de parties prenantes : Non</p> <p>Expertise externe : Non</p>

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie ciblée

Le cancer du sein regroupe un ensemble de manifestations hétérogènes pour lesquelles le traitement optimal dépend notamment de la caractérisation pathologique et moléculaire de la tumeur. Le cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique (stade III et IV) est défini comme une maladie avancée du sein avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale ou en présence de maladie métastatique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le cancer du sein constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du sein peut être impactée durablement.¹

¹ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

Épidémiologie

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés en 2018, le cancer du sein représentait 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus.² Moins d'1% des cancers du sein survient chez l'homme.³

L'incidence et la mortalité du cancer du sein augmentent avec l'âge. En 2018, l'incidence était respectivement de 127,8 et 342,5 pour 100 000 patients-année à 40 et 80 ans, alors que la mortalité était de 10,1 et de 123,3 pour 100 000 patients-année à 40 ans et 80 ans, respectivement.¹²

Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et de 74 ans au décès.¹²

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

En situation métastatique, le cancer du sein avec surexpression de HER2 représente environ 20% des cas de cancer du sein⁴. Le cancer du sein métastatique HER2 positif reste une maladie incurable. Cette altération moléculaire est associée à une agressivité accrue de la tumeur, à des taux de récurrence plus élevés et à une augmentation de la mortalité. La surexpression d'HER2 est donc reconnue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic et fait partie des critères décisionnels pour le choix du traitement du cancer du sein.

Le taux de survie globale des cancers du sein métastatique ou localement avancé à 5 ans est de l'ordre de 38%.⁵

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein au stade avancé (localement avancé ou métastatique) consiste à améliorer la qualité de vie et la survie globale des patients. Les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. Le choix de ce traitement dépendra notamment des molécules utilisées antérieurement, de l'état général du patient et de l'histologie.

Selon les référentiels européens (ESMO 2021⁵) et français^{6,7,8} la prise en charge actuelle comprend :
En première ligne du cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de taxane (docétaxel, paclitaxel) en association à deux anti-HER2 : le

² Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

³ D'Avanzo B, La Vecchia C. Risk factors for male breast cancer. Br J Cancer 1995; 71:1359-62

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de ENHERTU (trastuzumab déruxétécane) en date du 11/05/2022.

⁵ Gennari, A., Andre, F., Barrios, C.H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021. Gennari, A., Andre, F., Barrios, C.H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021.

⁶ Gligorov J et al. Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice -St Paul de Vence. 2015.

⁷ Cottu P et Delalogue S. Cancers et pathologies du sein attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 20192020. 2019

⁸ 2023 Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN 1. CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021202 2 (Gustave Roussy) SENORIF 2021HP

trastuzumab (HERCEPTIN)⁹ et le pertuzumab (PERJETA)¹⁰. Une hormonothérapie en association à ces deux anti-HER2 peut être proposée en cas de cancer positif aux récepteurs hormonaux.

En cas de contre-indication, aux chimiothérapies l'association des deux anti-HER2 : trastuzumab (HERCEPTIN) et pertuzumab (PERJETA) est administrée seule.

Cette association est ensuite poursuivie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Il est à noter que les patients présentant une récurrence métastatique dans les 6 à 12 mois après l'administration d'un traitement (néo)adjuvant contenant du trastuzumab (patients dits rapidement progresseurs) sont traités selon les recommandations de 2ème ligne métastatique.

En deuxième ligne, jusqu'à la publication des résultats d'efficacité de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) versus KADCYLA (trastuzumab emtansine ou T-DM1)¹¹ issus de l'étude DESTINY-BREAST03 (cf chapitre 4.5.2 Données disponibles), KADCYLA (trastuzumab emtansine ou T-DM1) était le traitement de référence dans toutes les recommandations en l'absence de métastases cérébrales. Aucune donnée de ce traitement en cas de métastases cérébrales actives n'est disponible (patients exclus de l'étude pivot du T-DM1).

Ainsi, les recommandations européennes^{12,13} mises à jour en 2021 et 2022 préconisent désormais le trastuzumab déruxtécane (ENHERTU) comme traitement de référence pour les patients HER2 positifs en 2ème ligne du traitement du cancer du sein non résectable ou métastatique, chez les patients sans métastases cérébrales et les patients avec des métastases cérébrales stables.

Il est à noter qu'en présence de patients avec des métastases cérébrales actives¹⁴ :

- Lorsqu'elles sont éligibles à un traitement loco-régional, un traitement par radiothérapie stéréotaxique est recommandé. Ce type de traitement qui permet de stabiliser ces métastases cérébrales peut être mis en œuvre en parallèle du traitement systémique de 2ème ligne (celui-ci est alors maintenu ou modifié en fonction de l'éventuelle progression de la maladie extra-cérébrale).
- Lorsqu'elles ne sont pas éligibles à un traitement loco-régional, TUKYSA (tucatinib) est recommandé en association avec le trastuzumab et la capécitabine (hors AMM, les données disponibles concernent les patients en 3ème ligne et au-delà) au même titre que ENHERTU.

En troisième ligne, le choix du traitement dépend du traitement reçu en 2ème ligne. Les recommandations proposent le tucatinib (TUKYSA) en association au trastuzumab et à la capécitabine¹⁵, le trastuzumab déruxtécane (ENHERTU)¹⁶ s'il n'a pas été reçu préalablement sont des options (notamment chez les patients avec des métastases cérébrales actives non éligibles à un traitement loco-régional). Le trastuzumab emtansine peut-être proposé, s'il n'a pas été reçu préalablement, chez les patients sans métastases cérébrales actives.

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de HERCEPTIN (trastuzumab) en date du 02/03/2016

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de PERJETA (pertuzumab) en date du 24/07/2013

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de KADCYLA (trastuzumab emtansine) en date du 19/03/2014

¹² Gennari, A., Andre, F., Barrios, C.H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021.

¹³ Lüftner D, Fasching PA, Haidinger R, Harbeck N, Jackisch C, Müller V, et al. ABC6 Consensus: Assessment by a Group of German Experts. *Breast Care.* 2022;17(1):90-100.

¹⁴ 2023 Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN 1. CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021202 2 (Gustave Roussy) SENORIF 2021HP HAS.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de TYVERB (tucatinib) en date du 02/06/2021

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

Au-delà de la 3^{ème} ligne, le lapatinib de préférence en association à la capécitabine, au trastuzumab ou à une hormonothérapie et le trastuzumab en association à une chimiothérapie sont des options de traitement.^{17,18}

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

➔ **Traitements médicamenteux**

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticorps monoclonal conjugué				
KADCYLA (trastuzumab emtansine) Roche	KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : <ul style="list-style-type: none"> – avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou – avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin 	19/03/2014	Modéré (conditionnel)	ASMR II dans la prise en charge.
ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) Daiichi Sankyo France SAS	ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.	16/06/2021	Important	ASMR V dans la prise en charge.
Inhibiteur de protéine tyrosine kinase				
TYVERB (lapatinib) GlaxoSmithKline	TYVERB est indiqué, dans le traitement du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2): <ul style="list-style-type: none"> – en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique. 	16/07/2008	Important	ASMR III dans la prise en charge.

¹⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de TYVERB (lapatinib) en date du 16/07/2008

¹⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de TYVERB (lapatinib) en date du 25/06/2014

	– en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.	25/06/2014	Modéré	ASMR V dans la prise en charge.
TUKYSA (tucatinib) Seagen France	TUKYSA est indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2	02/06/2021	Important	ASMR III vs association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule.

TUKYSA (tucatinib) dispose d'une indication à partir de la 3ème ligne du stade avancé, à savoir : en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2. Il est également recommandé et utilisé en pratique courante en France dès la 2ème ligne de traitement en cas de métastases cérébrales actives bien qu'il ne soit pas pris en charge dans cette indication et que les données appuyant son utilisation soient issues d'une étude randomisée en 3ème ligne (après échec de pertuzumab/trastuzumab et trastuzumab emtansine).¹⁹ Il est considéré comme un comparateur cliniquement pertinent dans une sous partie de l'indication évaluée, à savoir uniquement en cas de métastases cérébrales actives. Il est à noter que le trastuzumab et la capécitabine sont utilisés hors AMM dans cette indication.

La chimiothérapie notamment à base de capécitabine est recommandée en association au trastuzumab (HERCEPTIN)^{12,13,14} au-delà de la 3ème ligne bien qu'elle n'ait pas l'AMM dans cette situation.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical partiellement couvert à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de TUKYSA (tucatinib) en date du 02/06/2021

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d' ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) repose sur :

- une étude pivot de phase 3, (étude DESTINY-BREAST 03 ; n° NCT03529110) réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 et qui correspond au périmètre de l'indication évaluée
- une synthèse des résultats de l'étude de phase 3, (DESTINY-BREAST 02 ; n° NCT03523585) comparative conduite chez des patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'ENHERTU par rapport à un traitement au choix du prescripteur (lapatinib + capécitabine ou trastuzumab + capécitabine)

Des données issues de l'ATU de cohorte et de l'Accès précoce sont disponibles (cf. chapitre données d'utilisation).

3.2 Etude DESTINY-BREAST 03

Objectif et schéma de l'étude DESTINY-BREAST 03

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) par rapport au traitement standard trastuzumab emtasine en termes de survie sans progression (SSP).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Cancer du sein non résécable ou métastatique, HER2+ (laboratoire central).
- Traitement antérieur :
 - par trastuzumab et un taxane au stade avancé ou métastatique ou
 - progression dans les 6 mois suivants la fin d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant incluant un traitement par trastuzumab et un taxane
- ECOG 0 ou 1.
- Absence de métastase cérébrale cliniquement active et symptomatique.
- Absence d'antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse ayant nécessité l'administration de stéroïdes ou de pneumopathie interstitielle/pneumopathie inflammatoire actuelle ou suspecte.

La durée de l'étude était déterminée par le nombre de décès. La fin de l'étude est prévue après la survenue d'au moins 250 décès.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) afin de recevoir :

- **Groupe T-DXd** : trastuzumab déruxtécan, 5,4 mg/kg, tous les 21 jours (\pm 2 jours), par voie intraveineuse, (n=261) (posologie de l'AMM)
- **Groupe T-DM1** : trastuzumab emtasine, 3,6 mg/kg, tous les 21 jours (\pm 2 jours), par voie intraveineuse, (n=263) (posologie de l'AMM)

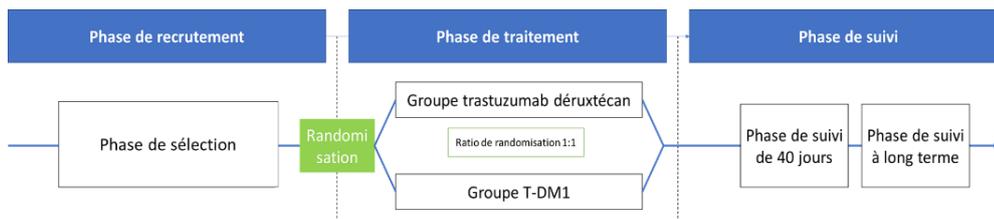
Les traitements concomitants aux traitements de l'étude autorisés comprenaient les traitements de support (pour la prise en charge des événements indésirables) et les acteurs de croissance hématopoïétique en prophylaxie ou en curatif.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Le statut des récepteurs hormonaux (positif ou négatif)
- Le traitement antérieur par pertuzumab (oui ou non)
- Les antécédents de maladie viscérale (oui ou non)

Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous :

Figure 1 : Schéma de l'étude DESTINY-BREAST03



Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression (SSP) évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) et définie comme le délai entre la date de randomisation et la première preuve objective radiologique de progression de la maladie selon les critères RECIST modifié v1.1 ou de décès du patient quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a priori avec contrôle du risque alpha a été la survie globale (SG) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Seule l'analyse de ce critère a été adaptée à la multiplicité des analyses afin de maintenir un risque α à 0,05 en bilatéral.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres analyses, notamment celles planifiées a priori de taux de réponse objective évaluée par le CRI et l'investigateur, durée de réponse évaluée par le CRI et de survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, sont exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Analyses prévues aux protocoles

Les analyses décrites ci-après ont été planifiées a priori en population ITT :

- **Une analyse intermédiaire et une analyse finale de la SSP** respectivement lorsqu'environ 234 et 335 événements de SSP (progression objective de la maladie évaluée par un CRI en aveugle ou décès).

La méthode de Haybittle-Peto a été utilisée pour définir les seuils de ces deux analyses du critère de jugement principal afin de contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples pour ce critère comme pré-spécifié au protocole.

- **Deux analyses intermédiaires et une analyse finale de la SG** respectivement lors de l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SSP lors de la survenue d'environ 96 et 153 décès

(cf. ci-dessus) et lors de la survenue d'environ 250 décès (critères de jugement secondaires hiérarchisés).

Une fonction de répartition du risque alpha Lan-De Mets-O'Brien-Fleming a été utilisée pour définir les seuils de ces trois analyses du critère de jugement secondaire hiérarchisé afin de contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples pour ce critère comme pré-spécifié au protocole.

Population de l'étude

Au total, 524 patients ont été randomisés : 261 patients dans le groupe T-DXd et 263 dans le groupe T-DM1 (population ITT).

Parmi ces 524 patients la majorité étaient des femmes (99,6 %) avec un âge médian de 54,3 ans (min-max [20,2 - 83,1]) et un indice de performance ECOG 0 (62,8 %) ou 1 (36,8%). Au total, 15,6 % des patients étaient atteints d'un cancer du sein avec métastases cérébrales stables et préalablement traitées et 73,3% avec métastases viscérales.

99,6 % des patients avaient reçu préalablement un traitement par trastuzumab et 61,1% avaient préalablement reçu un traitement par pertuzumab.

48,3% des patients avaient reçu une ligne de traitement antérieure au stade métastatique ou avaient progressé dans les 6 mois après une thérapie (néo)adjuvante par trastuzumab/taxane (« progressseurs rapide »). 50,8% des patients avaient reçu au moins deux traitements anticancéreux systémiques antérieurs, au stade métastatique.

Il est à noter que deux patients ont été randomisés par erreur et non traités. 5 patients inclus dans l'essai (1,0%) ont été considérés comme non conformes aux critères d'inclusion car ils n'avaient reçu aucune ligne de traitement au stade métastatique et n'étaient pas non plus considérés comme des progressseurs rapides.

Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

Résultats sur le critère de jugement principal

Conformément au plan d'analyse statistique, l'analyse intermédiaire de survie sans progression a été effectuée après la survenue 245 événements de SSP (progression objective de la maladie évaluée par un CRI en aveugle ou décès).

Dans la population ITT, selon l'analyse finale du 21 mai 2021 et après un suivi médian de respectivement 16,2 mois (min- max [0,0 ;32,7]) et 15,3 mois (min- max [0,0-31,3]), le traitement par trastuzumab déruxtécán a démontré sa supériorité par rapport à trastuzumab emtasine en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; SSP) : 87/261 (33,3 %) patients ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe T-DXd versus 158/263 (60,1 %) patients dans le groupe T-DM1, (HR=0,28 ; IC 95 % [0,22 - 0,37] ; p<0,000001).

La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe T-DXd et a été de 6,8 mois (IC95% [5,6 ; 8,2]) dans le groupe traitement T-DM1 ; la quantité d'effet sur ce critère n'a pas été calculée.

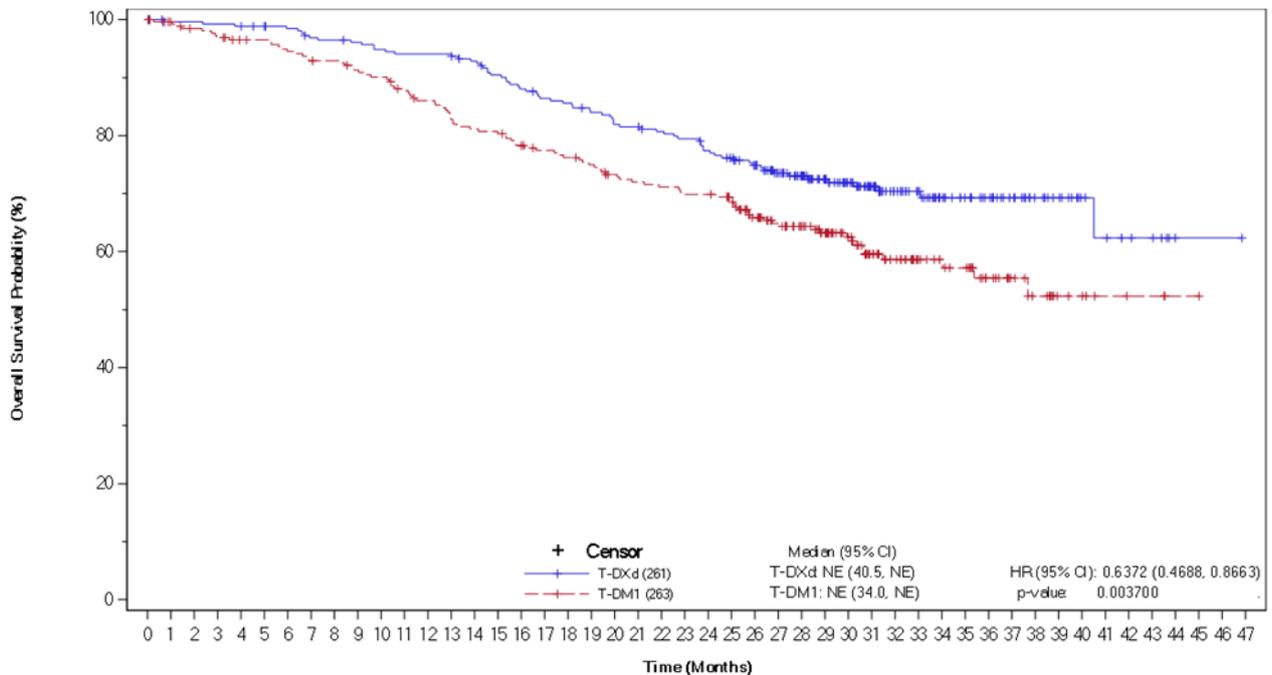
Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Dans la population ITT, selon l'analyse finale du 25 juillet 2022 et après un suivi médian de respectivement 28 mois (min-max [0,0 - 46,9]) et 13,9 mois (min-max [11,8 - 15,1]), le traitement par trastuzumab déruxtécán a démontré sa supériorité par rapport au trastuzumab emtasine en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé; SG) : 72/261 (27,6 %) patients sont décédés dans le groupe

T-DXd versus 97/263 (36,9 %) patients dans le groupe T-DM1, (HR=0,64 ; IC 95 % [0,47 ;0,87] ; $p=0,0037$).

La médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe T-DXd (NR (IC95% : [40,5 ; NE]), et dans le groupe T-DM1 (IC95% : [34,0 ; NE]), la quantité d'effet sur ce critère n'a pas été calculée.

Figure 2 : Résultats de l'analyse du 25 juillet 2022 sur la Survie Globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) en population ITT - Etude DESTINY-BREAST03



Subjects still at Risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
T-DXd (261)	261	256	256	255	254	251	249	244	243	241	238	236	236	231	224	218	213	211	206	201	200	196	193	187	182	173	156	142	124	109	91	73	64	51	44	38	30	22	18	11	9	7	6	1	1	1	0	
T-DM1 (263)	263	257	252	248	243	242	237	233	232	227	224	217	211	203	199	197	191	186	183	179	172	169	167	164	164	158	140	129	117	106	90	70	59	45	41	38	27	20	15	8	7	4	3	3	1	1	0	

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NE = not estimable; T-DM1 = trastuzumab emtansine; T-DXd = trastuzumab déruxtécan

Autres résultats- Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à l'aide de trois questionnaires : EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis

3.3 Etude DESTINY-BREAST 02

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative conduite chez 608 patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'ENHERTU par rapport à un traitement au choix du prescripteur (lapatinib + capécitabine ou trastuzumab + capécitabine). La survie sans progression (SSP) a été le critère de jugement principal et la survie globale a été un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Les estimations ponctuelles de gains de médiane de SSP et SG ont été respectivement 10,9 mois (HR=0,36 (IC95% : [0,28 ; 0,45], $p<0,000001$)), et 12,7 mois en faveur du trastuzumab déruxtécan en valeur absolue (HR=0,66

(IC95% : [0,50 ; 0,86], p<0,0021)). Le profil de tolérance similaire à celui observé au cours de l'étude pivot DESTINY-BREAST03.

Les données de cette étude correspondent à une sous partie de l'AMM évaluée dans cet avis.

3.4 Profil de tolérance

Etude DESTINY-BREAST 03

Les données présentées sont celles de l'analyse finale du 25 juillet 2022 réalisée sur l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement (n=257 dans le groupe T-DXd et n=261 dans le groupe T-DM1 de la (population ITT). Les médianes d'exposition ont été respectivement de 18,2 mois (min-max : 0,7–44,0) dans le groupe T-DXd et 6,9 mois (min-max : 0,7–39,3).

- Au total, 99,6% des patients du groupe T-DXd et 95,4% des patients du groupe T-DM1 ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés (≥30% des patients d'au moins un groupe) sont décrits dans le tableau 2 :

Tableau 2 : EI les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ≥ 30% des patients dans l'un des deux groupes) - analyse du 25 juillet mai 2022 - étude DESTINY-BREAST03- population de tolérance

EI (avec une incidence ≥ 30%)	Groupe T-DXd (N=257)	Groupe T-DM1 (N=261)
Nombre de patients, n (%)		
Nausée	198 (77,0)	79 (30,3)
Vomissement	133 (51,8)	28 (10,7)
Diminution du nombre de plaquettes	64 (24,9)	114 (43,7)
Elévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	72 (28,0)	108 (41,4)
Alopécie	102 (39,7)	9 (3,4)
Constipation	96 (37,4)	51 (19,5)
Anémie	95 (37,0)	51 (19,5)
Diarrhée	83 (32,3)	21 (8,0)
Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	59 (23,0)	83 (31,8)
Fatigue	79 (30,7)	53 (20,3)
Diminution du nombre de neutrophiles	79 (30,7)	30 (11,5)
Diminution de l'appétit	78 (30,4)	46 (17,6)

EI : événement indésirable

- Des EI de grades ≥3 ont été rapportés chez 56,4% des patients du groupe T-DXd et 51,7% des patients du groupe T-DM1 (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : EI de grade >3 les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ≥ 5% des patients dans l'un des deux groupes) - analyse du 25 juillet mai 2022 - étude DESTINY-BREAST03- population de tolérance

EI (avec une incidence ≥ 30%)	Groupe T-DXd (N=257)	Groupe T-DM1 (N=261)
Nombre de patients, n (%)		
EIAT ≥Grade 3	145 (56,4)	135 (51,7)
Diminution du nombre de plaquettes	20 (7,8)	52 (19,9)
Diminution du nombre de neutrophiles	41 (16,0)	8 (3,1)
Anémie	24 (9,3)	17 (6,5)
Nausée	18 (7,0)	1 (0,4)
Diminution du nombre de globules blancs	16 (6,2)	2 (0,8)
Thrombocytopénie	2 (0,8)	16 (6,1)
Fatigue	15 (5,8)	2 (0,8)
Elévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	2 (0,8)	14 (5,4)

EI : événement indésirable

- Les EI graves ont concerné 25,3% des patients du groupe T-DXd versus 22,2% des patients du groupe T-DM1. Les pneumopathies inflammatoires, rapportées par 6 patients des groupes T-DXd et T-DM1 (2,3%), sont les seuls EI qui ont concerné plus de 2% des patients d'un groupe de traitement.
- Les EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont concerné 21,4% des patients du groupe T-DXd versus 9,2% des patients du groupe T-DM1. Ils ont été représentés majoritairement par des pneumopathies interstitielles diffuses (PID)/pneumopathies inflammatoires dans les deux groupes (10,9% vs. 1,9%).
- Les EI ayant conduit à un décès ont concerné 2,3% des patients des groupes T-DXd et T-DM1. La pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire ainsi que la dysfonction ventriculaire gauche constituent des risques importants identifiés du plan de gestion des risques du produit.

Le résumé des risques du PGR d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) (version 2 ; 02/06/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire – Dysfonction ventriculaire gauche
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Toxicité embryofœtale – Risque d'erreur médicamenteuse
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave – Tolérance à long terme

3.5 Données d'utilisation

Accès-précoce pré-AMM

Une autorisation d'accès précoce à ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) a été octroyée dans l'indication : « en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2 ». Depuis la mise en place de l'accès précoce pré-AMM le 03 juin 2022, 204 patients ont été inclus dans l'accès précoce, 41 demandes sont en cours d'évaluation et 4 arrêts de traitement ont été rapportés.

ATU de cohorte

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre ATU de cohorte octroyée dans l'indication : « cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique en 3^{ème} ligne et plus » sur la période du 30/09/2020 au 31/03/2021. Ces données ne seront pas décrites car elles concernent une sous-partie de l'AMM.

3.6 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Le mode et la fréquence d'administration d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) sont similaires à ceux des alternatives disponibles.

3.7 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
REALITY-01 (NCT05149014)	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Metastatic or Unresectable HER2- positive Breast Cancer: a French Ambispective Multi-centre 2 Year-follow-up Cohort Study	30 octobre 2023
EUROPA T-DXd (NCT05458401)	(NCT05458401) European Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan through a named patient program (NPP)	30 octobre 2023

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein HER2+, le cancer du sein HER2 faible, le cancer de l'estomac HER2+, le cancer du poumon et le cancer colorectal.

4. Discussion

Au total, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) a démontré sa supériorité par rapport à KADCYLA (trastuzumab emtasine) dans une étude de phase III randomisée, en ouvert (DESTINY-BREAST-03) menée chez 524 patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique préalablement traités par un anti-HER2 au stade avancé :

- Sur la survie sans progression évaluée par le comité de revue indépendant (critère de jugement principal) ; HR=0,28 IC95% : [0,22 ; 0,37], $p < 0,000001$ avec une médiane non atteinte dans le groupe T-DXd et de 6,8 mois dans le groupe T-DM1 ne permettant pas de déterminer de la quantité d'effet précise absolue sur ce critère ;
- Sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ; HR=0,64 ; IC 95 % [0,47 - 0,87] ; $p = 0,0037$ avec des médianes non atteintes dans les groupes T-DXd et T-DM1 ne permettant pas de déterminer de la quantité d'effet précise absolue sur ce critère (taux de survie à 12 mois estimé à 94,1% (IC95% : [90,4 ; 96,4]) dans le groupe T-DXd versus 86,0% (IC95% : [81,1 ; 89,8]) dans le groupe T-DM1).

Compte tenu :

- du caractère ouvert de l'étude malgré des présentations et des schémas d'administration des spécialités pharmaceutiques similaires ;
- de données montrant un profil de tolérance moins bon que celui du T-DM1 mais acceptable au vu du profil d'efficacité, marqué majoritairement par des arrêts de traitement pour événements indésirables : 21,4% des patients du groupe T-DXd versus 9,2% des patients du groupe T-DM1
- du risque important identifié de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire ;
- des résultats cliniquement pertinents de l'étude DESTINY-BREAST02, réalisée chez 608 patients en 3e ligne et au-delà (soit une sous-partie de l'AMM) qui démontre la supériorité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) par rapport aux associations trastuzumab/capécitabine ou lapatinib/capécitabine en termes de survie sans progression et de survie globale avec des estimations ponctuelles de gains de médiane de SSP et SG de respectivement 10,9 mois, HR=0,36 (IC95% : [0,28 ; 0,45], $p < 0,000001$), et 12,7 mois en faveur du trastuzumab déruxtécán en valeur absolue (HR=0,66 (IC95% : [0,50 ; 0,86], $p < 0,0021$)). Avec un profil de tolérance similaire à celui observé au cours de l'étude pivot DESTINY-BREAST03 ;
- de la transposabilité des patients inclus dans l'étude DESTINY-BREAST03 limitée par la part non négligeable de patients qui avaient reçu 1 ligne de traitement antérieur au stade métastatique (48,3%) et de patients n'ayant pas reçu de traitement par pertuzumab au préalable (38,9%) ;
- de l'absence de conclusions formelles sur la qualité de vie compte-tenu du caractère exploratoire des analyses;
- de l'absence de données en cas de métastases cérébrales symptomatiques (critère de non-inclusion de l'étude) en prenant en compte leur fréquence et l'absence d'alternative ayant démontré une efficacité dans ce contexte ;
- d'un besoin insuffisamment couvert ;
- d'un plan de développement adapté.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et ce malgré des limites notamment en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) sur la morbi-mortalité. Un impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission considère que ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est un traitement de 2ème ligne et plus pour les patients atteints d'un cancer du sein non résécable ou métastatique HER2 positif et ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 incluant les patients sans métastases cérébrales ou ayant des métastases cérébrales stables. Le trastuzumab emtasine (KADCYLA), précédemment considéré comme le traitement de référence, est désormais recommandé en option de traitement chez ces patients, lorsque le trastuzumab déruxtécan (ENHERTU) n'est pas disponible.⁶

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein métastatique ou localement avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important en raison :
 - de la démonstration d'une supériorité versus T-DM1 en termes de SSP et de SG (étude de phase III comparative) ;
 - du profil de tolérance.
- Il existe des alternatives dont KADCYLA (trastuzumab emtasine) dont l'indication est superposable à celle d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan).
- Il s'agit d'un traitement de 2ème ligne et plus (cf. 5.1).

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de la faible incidence des cancers du sein métastatique HER2+,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles après une ligne de traitement anti-HER2,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité mais pas sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
 - l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) 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 ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ENHERTU (trastuzumab déruxtécan), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III DESTINY-BREAST-03 du traitement trastuzumab déruxtécan (ENHERTU) par rapport au comparateur trastuzumab emtasine (KADCYLA), en termes de :
 - survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) ; HR=0,28 IC95% : [0,22 ; 0,37], $p < 0,000001$ avec une médiane non atteinte dans le groupe T-DXd et de 6,8 mois dans le groupe T-DM1 ne permettant pas de déterminer la quantité d'effet précise absolue sur ce critère
 - survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ; HR=0,64 ; IC 95 % [0,47 - 0,87] ; $p = 0,0037$ avec des médianes non atteintes dans les groupes T-DXd et T-DM1 (taux de survie à 12 mois estimé à 94,1% (IC95% : [90,4 ; 96,4]) dans le groupe T-DXd versus 86,0% (IC95% : [81,1 ; 89,8]) dans le groupe T-DM1).

Et ce malgré :

- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur la fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables : 21,4% des patients du groupe T-DXd versus 9,2% des patients du groupe T-DM1
- le risque de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, identifié comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques (PGR) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire).
- l'absence de données en cas de métastases cérébrales symptomatiques (critère de non-inclusion de l'étude) en prenant en compte leur fréquence importante et l'absence d'alternative ayant démontré une efficacité dans ce contexte ;
- la durée de suivi limitée (suivi médian d'environ 28 mois dans le groupe T-DXd), un suivi à plus long terme étant nécessaire pour confirmer le bénéfice observé notamment sur la survie globale.

La Commission considère que ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR III) par rapport au comparateur pertinent KADCYLA (trastuzumab emtasine) chez les patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

5.5 Population cible

La population cible susceptible de bénéficier d'ENHERTU dans cette indication correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

Selon les données de Santé Publique France, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en France est estimé à 58 459 nouveaux cas en 2018²⁰. La proportion des patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique est estimée à 12% soit 7 015 patients²⁰. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10% à 25% évolueront vers le stade métastatique soit entre 5 144 et 12 861 patients.

Environ 20%¹¹ des patients au stade métastatique ont une tumeur avec une surexpression du récepteur HER2 et sont éligibles à une première ligne de traitement soient entre 2 432 et 3 975 nouveaux patients par an.

L'analyse de la base nationale de données PMSI MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) menée sur la période 2015-2019 a permis d'identifier sur le nombre de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique traités pour l'année 2019. Le nombre de patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ traités pour l'année 2019 est réparti comme suit : 3 224 patients en 1e ligne, 1 439 patients en 2e ligne et 2 022 patients en 3e ligne et au-delà.

Le taux de passage de la 1e ligne à la 2e ligne de traitement dans le cancer du sein métastatique HER2 positif est estimé entre 51%²¹ et 87%²².

Le nombre de patients adultes atteints d'un cancer HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une ligne de traitement anti-HER2 peut donc être estimé entre 1 632 et 2 784 patients.

Le nombre de patients adultes atteints d'un cancer HER2 positif non résécable ou métastatique en 3ème ligne de traitement ou plus est estimé à 2000 patients.²³

Ainsi la population cible d'ENHERTU dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein non résécable ou métastatique HER2 positif et ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 est estimée à environ 3 632 - 4 784 nouveaux patients par an.

La population cible est estimée entre 3600 et 4800 patients.

5.6 Demandes de données

Sans objet.

²⁰ SPF. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.anticorps

²¹ Jackisch C. HER-2-Positive Metastatic Breast Cancer: Optimizing Trastuzumab-Based Therapy. The Oncologist. 1 sept 2006;11(S1):34-41.

²² A + A Rapport d'étude de marché "Suivi de la prise en charge des patientes dans les Cancers du Sein HER2-POSITIF avancés en L3+ en France" - mars 2021

²³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) en date du 16/06/2021

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.