

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

trastuzumab déruxtécán

ENHERTU 100 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023

- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique
- Adultes
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab. »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'extension d'AMM à savoir, en 2^{ème} ligne.

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>→ Dans le périmètre du remboursement :</p> <p>ENHERTU (trastuzumab déruxtécán, T-DXd) en monothérapie est un traitement de 3^{ème} ligne et plus chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab.</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative, la place d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (LONSURF [trifluridine / tipiracil]) ne peut être précisée.</p> <p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>En l'état actuel du dossier, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) n'a pas de place en monothérapie comme traitement de 2^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2 positif de stade avancé.</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>IMPORTANT dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab.</p> <p>INSUFFISANT dans les autres situations de l'extension d'AMM à savoir, en 2^{ème} ligne.</p>

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>→ Dans le périmètre du remboursement :</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité dans l'étude de phase II DESTINY-Gastric01 du traitement T-DXd par rapport à l'irinotécan ou au paclitaxel (TPC), en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective (critère de jugement principal) avec un différentiel de + 37,0 % (IC₉₅ % = [41,9 ; 60,5] dans le groupe T-DXd et IC₉₅ % = [6,4 ; 26,2] dans le groupe TPC ; p < 0,0001) en faveur du T-DXd, • Survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec un différentiel de + 4,1 mois (HR = 0,59, IC₉₅ % : [0,39 ; 0,88] ; p=0,0097) en faveur du T-DXd. - du besoin médical insuffisamment couvert dans la mesure où l'efficacité de LONSURF (trifluridine / tipiracil) est limitée avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes. <p>Et ce malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration de supériorité du traitement T-DXd par rapport au comparateur LONSURF (trifluridine / tipiracil) ; - les interrogations quant à la transposabilité des résultats de l'étude DESTINY-Gastric01 réalisée uniquement en Asie ; - un surcroît d'hématotoxicité (neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie et thrombopénie) ; - le risque de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, identifié comme risque important dans le PGR ; - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire). <p>la Commission considère qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle en 3^{ème} ligne et plus, qui comprend LONSURF (trifluridine / tipiracil).</p> <p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>Sans objet</p>
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 260 patients par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de phase III DESTINY-Gastric04 comparant l'efficacité du trastuzumab déruxtécan à celle de l'association ramucirumab/paclitaxel chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG en progression pendant ou après un traitement à base de trastuzumab.
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 En 2 ^{ème} ligne dans le cancer de l'estomac et de la JOG	9
3.2.2 En 3 ^{ème} ligne et plus dans le cancer de l'estomac et de la JOG	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 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 Demande de données	21
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 – Mai 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Extension d'indication
DCI (code ATC)	trastuzumab déruxtécan (L01FD04)
Présentation concernée*	ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 10 ml, boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 792 9 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « <i>ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab.</i> » – Périmètre de l'indication concernée par la demande : « <i>ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab.</i> »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 janvier 2021 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 » Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> – 11 juillet 2022, extension d'indication entraînant une reformulation du libellé : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 » – 12 décembre 2022, extension d'indication conditionnelle de l'AMM : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab. » Spécificité : <ul style="list-style-type: none"> – AMM conditionnelle soumise au dépôt des résultats finaux de l'étude de phase III DS-8201-A-U306 (DESTINY-Gastric04). Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen (PGR version 4.0) présentant notamment des mesures de minimisation du risque.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I ATU nominative et 13 usages compassionnels (date de début : 30 octobre 2020) Autorisation d'accès précoce pré-AMM le 21 juillet 2022 dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux

	<p>lignes de traitement incluant le trastuzumab sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« La dose recommandée d'ENHERTU est de 6,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p>La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'ENHERTU peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes.</p> <p>Le débit de perfusion doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient présente des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.8). Le traitement par ENHERTU doit être arrêté définitivement en cas de réactions sévères à la perfusion. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (anti-HER2) conjugué à un agent cytotoxique.
Information au niveau international*	<p>En Europe, ENHERTU n'est pas encore pris en charge dans cette indication. Une demande de prise en charge est en cours en Allemagne, en Belgique et en Italie.</p> <p>Aux Etats-Unis, ENHERTU dispose depuis le 15 janvier 2021 d'une AMM dans l'indication : « adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen », superposable au libellé de l'indication validée par une AMM européenne centralisée.</p>
Autres indications de l'AMM	<p>ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est également indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 », – « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante ».
Rappel des évaluations précédentes	Le 21 juillet 2022, le collège de la HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce pré-AMM concernant ENHERTU dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».
Evaluation par la Commission	<p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Date d'examen et adoption : 24 mai 2023. <p>Contributions de parties prenantes : 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

→ Cancer gastrique

Le cancer gastrique est le 2^{ème} cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 557 nouveaux cas en 2018 ¹. Le cancer gastrique, et plus précisément le sous-type d'adénocarcinome – forme histologique majoritairement retrouvée - localement avancé et/ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles. La survie à 5 ans pour un cancer gastrique avancé ou métastatique est de l'ordre de 5 à 20 %, la survie globale (SG) médiane étant inférieure à un an ².

La surexpression de la protéine HER2 (HER2+) concernerait entre 12 à 23 % des adénocarcinomes gastriques ³, et sa valeur pronostique n'est à ce jour pas établie.

→ Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est le 3^{ème} cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence de 5 445 nouveaux cas en 2018 ¹.

On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :

- le carcinome épidermoïde, le sous-type le plus fréquent principalement localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage ;
- l'adénocarcinome qui se situe le plus souvent au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et à la jonction œsogastrique (JOG). En 2018, le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

Les tumeurs de la JOG sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JOG selon la classification de Siewert ⁴ :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JOG ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JOG ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JOG.

Les tumeurs de la JOG représentent un tiers de tous les nouveaux cas de cancer de l'œsophage et de l'estomac⁴. Selon les sources, la surexpression de la protéine HER2 (HER2+) concernerait entre 4

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

² EMA. EPAR – Assessment report – ENHERTU (trastuzumab deruxtecan). Version du 10 novembre 2022.

³ NCCN guidelines. Gastric Cancer. Version 2.2022

⁴ Chevallay M. et al. Diagnostic et prise en charge du cancer de la jonction œsogastrique. Revue médicale suisse. Chirurgie N°567.14 juin 2017

et 45 % des tumeurs de la JOG, mais est plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes (15-30 %) que dans les carcinomes épidermoïdes (5-13 %) ⁵.

Le plus souvent asymptomatiques aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques tels qu'une dysphagie, une perte de poids, une odynophagie, une dyspepsie, des douleurs thoraciques ou des signes de saignements gastro-intestinaux.

Il s'agit d'un cancer avec un pronostic vital engagé à court terme : la médiane de SG à 5 ans est de l'ordre de 18 %, tous stades confondus, en France⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de 2022 ⁷, en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2+, les traitements recommandés sont :

- **en 1^{ère} ligne** : la bi-chimiothérapie à base de cisplatine (ou oxaliplatine) et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine, associée à une thérapie ciblée par anti-HER2 (trastuzumab) pendant 6 cycles, puis trastuzumab en monothérapie ;
- **en 2^{ème} ligne**, la prise en charge rejoint celle des adénocarcinomes non HER2+ avec comme principe de ne pas choisir un traitement comportant des molécules utilisées en 1^{ère} ligne : une monochimiothérapie à base de docétaxel ou paclitaxel ou d'irinotécan est recommandée, ainsi que le protocole FOLFIRI (5-FU + irinotécan). Il est à noter que la bithérapie CYRAMZA (ramucirumab) et paclitaxel ⁸ est également envisagée en 2^{ème} ligne ;
- **en 3^{ème} ligne et plus**, une chimiothérapie peut être proposée si elle n'a pas été utilisée précédemment (monochimiothérapie à base de docétaxel ou paclitaxel ou d'irinotécan), ou un traitement par LONSURF (trifluridine / tipiracil) qui dispose d'une AMM en 3^{ème} ligne et qui a reçu un avis favorable au remboursement en 2020 ⁹. Le traitement par ENHERTU (trastuzumab dérux-técan) disponible en accès précoce en France depuis juillet 2022 ¹⁰ est recommandé dans les tumeurs HER2+.

A noter que les recommandations américaines de 2023 ¹¹ préconisent :

- en 1^{ère} ligne : l'ajout du pembrolizumab à la bi-chimiothérapie à base de cisplatine (ou oxaliplatine) et de 5-FU ou de capécitabine associée au trastuzumab dans l'adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé. Toutefois, le pembrolizumab n'est pas pris en charge dans cette indication en France ;
- en 2^{ème} ligne de l'adénocarcinome de la JOG de stade avancé : association du protocole FOLFIRI (5-FU + irinotécan) au ramucirumab.

⁵ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. Version 2.2022.

⁶ Cariou M. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Œsophage. Publié en septembre 2020.

⁷ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre 2 « Cancer de l'estomac ». Version du 10/07/2022 et Chapitre 1 « Cancer de l'œsophage ». Version du 25/07/2022.

⁸ HAS. Avis de la Commission concernant la spécialité CYRAMZA (ramucirumab) en date du 17/06/2015. SMR modéré et ASMR V en association au paclitaxel, lorsque la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER2.

⁹ HAS. Avis de la Commission concernant la spécialité LONSURF (trifluridine / tipiracil) en date du 24/06/2020. SMR modéré, ASMR V dans l'indication AMM, chez les patients présentant un score ECOG 0 ou 1.

¹⁰ HAS. Décision du Collège n°2022.0275/DC/SEM concernant la spécialité ENHERTU (trastuzumab derux-tecan) en date du 21 juillet 2022. Octroi d'une autorisation d'accès précoce en 3^{ème} ligne et plus.

¹¹ NCCN Guidelines Version 1. 2023 Gastric Cancer et NCCN Guidelines Version 2. 2023 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

➔ 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
Classe pharmacothérapeutique				
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) <i>ARROW GENERIQUES</i> et autres génériques	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œso- phagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaison
En 2ème ligne				
CYRAMZA (ramucirumab) <i>LILLY</i>	En association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la JOG avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine	17/06/2015 Inscription	Modéré	ASMR V dans la prise en charge
En 3ème ligne et plus				
LONSURF (trifluridine / tipi- racil) <i>BRISTOL-MYERS SQUIBB</i>	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique in- cluant l'adénocarcinome de la JOG ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traite- ment systémique au stade avancé de la maladie et ayant un score de perfor- mance PS-ECOG de 0 ou 1	24/06/2020 EI	Modéré	ASMR V dans la prise en charge

Le docétaxel a l'AMM en association avec le cisplatine et le 5-FU chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Il est recommandé et utilisé hors AMM en 2^{ème} ligne et plus.

L'irinotécan et le paclitaxel n'ont pas l'AMM dans le cancer gastrique ou de la JOG mais sont recommandés et utilisés en 2^{ème} ligne et plus.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert dans la mesure où l'efficacité de CYRAMZA (ramucirumab) en 2^{ème} ligne et de LONSURF (trifluridine / tipiracil) en 3^{ème} ligne et plus - actuellement utilisés - est limitée avec des durées médianes de survie sans progression (SSP) et de SG courtes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan [T-DXd]) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG HER2+ localement avancé ou métastatique :

En 2^{ème} ligne :

- une description sans résultats de l'étude de phase III (DESTINY-Gastric04) de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, comparative *versus* l'association ramucirumab/paclitaxel dont l'objectif est d'évaluer la SG obtenue avec le T-DXd en monothérapie par rapport à l'association ramucirumab/paclitaxel chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG en progression pendant ou après un traitement à base de trastuzumab ;
- une étude complémentaire de phase II (DESTINY-Gastric02), non comparative, réalisée aux Etats-Unis et en Europe, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du T-DXd chez 79 patients **ayant reçu une ligne de traitement préalable** comprenant du trastuzumab.

En 3^{ème} ligne et plus :

- une étude de phase II (DESTINY-Gastric01) de supériorité, randomisée, en ouvert, comparative *versus* chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (TPC) (irinotécan ou paclitaxel), réalisée en Asie uniquement dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective (TRO) obtenu avec le T-DXd par rapport à un TPC chez 188 patients ayant progressé **après au moins 2 lignes de traitement** ayant inclus une fluoropyrimidine, un sel de platine et du trastuzumab.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 En 2^{ème} ligne dans le cancer de l'estomac et de la JOG

3.2.1.1 Etude DESTINY-Gastric04

Les résultats de cette étude sont attendus dans le cadre de la levée de la conditionnalité de l'AMM. Ils ne sont pas disponibles au moment du présent examen, et devraient l'être en décembre 2025.

3.2.1.2 Etude DESTINY-Gastric02

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique non comparative, réalisée aux Etats-Unis et en Europe. Les patients inclus étaient atteints d'un cancer gastrique ou de la JOG HER2+ ayant reçu une ligne de traitement préalable comprenant du trastuzumab.

Au total, 79 patients ont été inclus dans l'étude et ont tous été traités par T-DXd. Les données ont été extraites en date du 08 novembre 2021. L'étude est toujours en cours.

L'âge médian des patients était de 60,7 ans. Une majorité des patients étaient atteints d'un cancer de la JOG (n=52 ; 65,8 %), contre environ un tiers d'un cancer de l'estomac (n=27 ; 34,2 %). La quasi-totalité des patients avaient reçu une seule ligne de traitement systémique anti-cancéreux antérieur par trastuzumab (96,2 %), le plus souvent au stade métastatique (86,1 %).

Du fait de la méthodologie de l'étude (étude non comparative), les résultats sont présentés à titre informatif.

A l'extraction de base réalisée le 08 novembre 2021 (suivi médian de 10,2 mois), le taux de réponse objective (critère de jugement principal) évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) était à 41,8 % (IC₉₅ % : [30,8 ; 53,4]). Parmi les critères de jugements secondaires exploratoires, la médiane de survie sans progression (SSP) était de 5,6 mois (IC₉₅ % : [4,2 ; 8,3]) et la médiane de survie globale (SG) était de 12,1 mois (IC₉₅ % : [9,4 ; 15,4]).

→ Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude DESTINY-Gastric02 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D-5L et FACT-Ga. Néanmoins, compte tenu du caractère non comparatif de l'étude et du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 En 3^{ème} ligne et plus dans le cancer de l'estomac et de la JOG

→ Etude DESTINY-Gastric01

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II de supériorité réalisée exclusivement en Asie, randomisée, en ouvert dont l'objectif est d'évaluer le taux de réponse objective (TRO) obtenu avec le T-DXd par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (TPC : irinotécan ou paclitaxel), chez 188 patients adultes atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG HER2+ localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement ayant inclus une fluoropyrimidine, un sel de platine et du trastuzumab.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1 en faveur du T-DXd) pour recevoir :

- **Groupe T-DXd** : trastuzumab déruxtécan administré par voie intraveineuse (IV) à la dose initiale de 6,4 mg/kg toutes les 3 semaines (Q3W) (posologie de l'AMM) ;
- **Groupe TPC** : traitement au choix parmi les 2 suivants :
 - irinotécan en monothérapie, administré par voie IV toutes les deux semaines (Q2W), à la dose initiale de 150 mg/m²,
 - paclitaxel en monothérapie, administré par voie IV chaque semaine (Q1W), à la dose initiale de 80 mg/m².

Critères de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le TRO, évalué par un CRI toutes les 6 semaines, selon les critères RECIST v1.1 (critères radiologiques), dans la population RES (*response evaluable set*) composée des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement étudié, et disposant au moins d'une évaluation tumorale par le CRI à l'inclusion et post-inclusion.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a été la SG et sera analysée après la survenue de 133 décès soit une médiane de suivi de 10,4 mois. La population analysée était la population FAS (*full analysis set*) composée des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (traitement assigné à la randomisation).

La SSP et les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 187 patients a été randomisé avec 125 dans le groupe T-DXd et 62 dans le groupe TPC, dont 55 patients traités par irinotécan et 7 par paclitaxel. Les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion sont décrits dans le Tableau 2.

Les patients adultes inclus avaient un âge médian de 66 ans, avec une majorité d'hommes (76 % au total). La localisation de la tumeur était en grande majorité l'estomac (86,4 % dans le groupe T-DXd et 88,7 % dans le groupe TPC) avec une surexpression HER2 de niveau IHC3+ chez 76,5 % des patients. Tous les patients inclus avaient reçu au moins 2 lignes de traitement (55,6 % avaient reçu 2 lignes).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude DESTINY-Gastric01

	Groupe T-DXd (n=125)	Groupe TPC (n=62)	Total (n=187)
Age (ans)			
Médiane (min-max)	65,0 (34-82)	66,0 (28-82)	66,0 (28-82)
< 65 ans, n (%)	55 (44,0)	27 (43,5)	82 (43,9)
≥65 ans, n (%)	70 (56,0)	35 (56,5)	105 (56,1)
Sexe, n (%)			
Hommes	95 (76,0)	47 (75,8)	142 (75,9)
ECOG, n (%)			
0	62 (49,6)	30 (48,4)	92 (49,2)
1	63 (50,4)	32 (51,6)	95 (50,8)
Localisation de la tumeur primaire, n (%)			
Estomac	108 (86,4)	55 (88,7)	163 (87,2)
JOG	17 (13,6)	7 (11,3)	24 (12,8)
Stade du cancer, n (%)			
IV	120 (96,0)	62 (100,0)	182 (97,3)
Autres	5 (4,0)	0 (0,0)	5 (2,7)
Statut de surexpression HER2			
IHC1+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IHC2+	29 (23,2)	15 (24,2)	44 (23,5)
IHC3+	96 (76,8)	47 (75,8)	143 (76,5)
Nombre de ligne de traitements antérieurs reçus pour le stade avancé			
Médiane (min-max)	2,0 (2-9)	2,0 (2-5)	2,0 (2-9)
2 lignes, n (%)	66 (52,8)	38 (61,3)	104 (55,6)
3 lignes, n (%)	34 (27,2)	18 (29,0)	52 (27,8)
4 lignes, n (%)	18 (14,4)	4 (6,5)	22 (11,8)
5 lignes, n (%)	5 (4,0)	2 (3,2)	7 (3,7)
> 5 lignes, n (%)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)
Traitements anticancéreux antérieurs, n (%)			
Tégafur/giméracil/otéracil	61 (48,8)	29 (46,8)	90 (48,1)

(TEYSUNO ¹²)			
Fluorouracile	8 (6,4)	6 (9,7)	14 (7,5)
Capécitabine	93 (74,4)	41 (66,1)	134 (71,7)
Cisplatine	79 (63,2)	37 (59,7)	116 (62,0)
Oxaliplatine	61 (48,8)	27 (43,5)	88 (47,1)
Paclitaxel	86 (68,8)	46 (74,2)	132 (70,6)
Docétaxel	9 (7,2)	1 (1,6)	10 (5,3)
Irinotécan	8 (6,4)	5 (8,1)	13 (7,0)
Trastuzumab	125 (100)	62 (100)	187 (100)
Ramucirumab	94 (75,2)	41 (66,1)	135 (72,2)

Résultats

A l'extraction de base réalisée au *cut-off* du 08 novembre 2019 (suivi médian de 7,5 mois), **le T-DXd a démontré sa supériorité par rapport à l'irinotécan ou au paclitaxel sur le critère de jugement principal, le TRO : 51,3 % vs 14,3 % : $\Delta = + 37,0$ % (IC₉₅ % = [41,9 ; 60,5] dans le groupe T-DXd et IC₉₅ % = [6,4 ; 26,2] dans le groupe TPC ; p < 0,0001).**

Dans le groupe T-DXd, 11 patients (9,2 %) ont eu une réponse complète, 50 patients (42,0 %) ont eu une réponse partielle. Dans le groupe TPC, la meilleure réponse obtenue était la réponse partielle pour 8 patients (14,3 %), et une maladie stable pour 27 patients (48,2 %) (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats sur le critère principal du taux de réponse objective (TRO) et type de réponses obtenues - analyse du 08 novembre 2019 dans l'étude DESTINY-Gastric01 (population RES)

	Groupe T-DXd (n=119)	Groupe TPC (n=56)
TRO, évaluée par le CRI		
Nombre de répondeurs (%)	61 (51,3)	8 (14,3)
Meilleure réponse objective		
Réponse complète (CR)	11 (9,2)	0
Réponse partielle (PR)	50 (42,0)	8 (14,3)
Maladie stable (SD)	42 (35,3)	27 (48,2)
Progression de la maladie (PD)	14 (11,8)	17 (30,4)
Non évaluable (NE)	2 (1,7)	4 (7,1)

Les résultats de l'analyse de suivi (au *cut-off* du 03 juin 2020 – suivi médian de 10,4 mois) du TRO sont cohérents avec les résultats de l'analyse finale. Au 03 juin 2020, le TRO était de 51,3 % dans le groupe T-DXd et de 14,3 % dans le groupe TPC avec une différence de 37,0 % entre les groupes (IC₉₅ % = [41,9 ; 60,5] dans le groupe T-DXd et IC₉₅ % = [6,4 ; 26,2] dans le groupe TPC).

L'analyse réalisée au *cut-off* du 08 novembre 2019 devait être une analyse intermédiaire de la SG, elle a finalement été considérée comme l'analyse principale. A cette date, 101 décès avaient été observés (sur les 133 initialement prévus dans le protocole pour l'analyse finale) : 62 dans le groupe T-DXd

¹² La Commission a voté un SMR insuffisant pour TEYSUNO (tégafur/giméracil/otéracil) dans son avis du 03/10/2012, dans l'indication AMM du traitement du cancer gastrique avancé en combinaison avec le cisplatine.

(49,6 %) et 39 dans le groupe TPC (62,9 %). **Le T-DXd a démontré sa supériorité par rapport à l'irinotécan ou au paclitaxel sur la médiane de SG : 12,5 mois vs 8,4 mois : $\Delta = + 4,1$ mois (HR = 0,59, IC_{95%} : [0,39 ; 0,88] ; p=0,0097).**

Avec un suivi plus long, au *cut-off* du 03 juin 2020 (date d'extraction finale– suivi médian de 10,4 mois), 133 décès ont été observés : 84 dans le groupe T-DXd (67,2 %) et 49 dans le groupe TPC (79,0 %). A titre informatif, la médiane de SG a été respectivement de 12,5 mois et de 8,9 mois soit une différence de 3,6 mois.

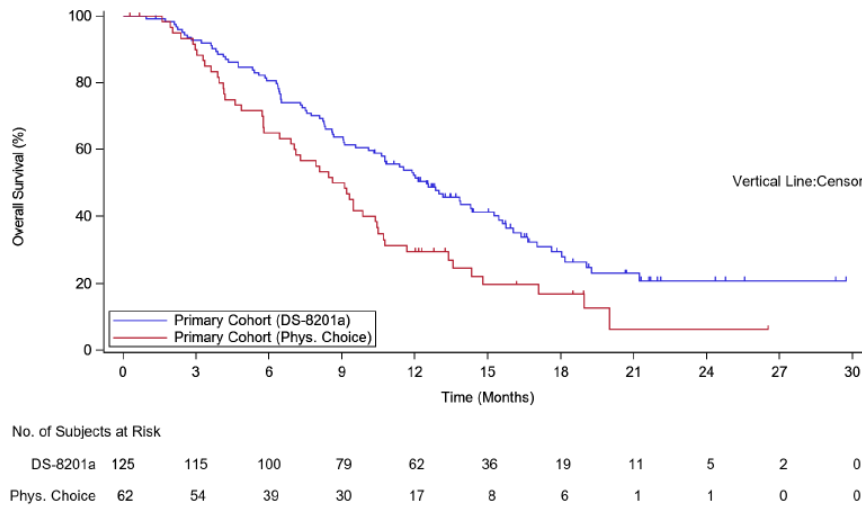


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de survie globale à l'analyse du 03 juin 2020 (Population FAS)

→ Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude DESTINY-Gastric01 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D-5L et FACT-Ga. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

→ Etude DESTINY-Gastric01

A la date du 03 juin 2020, la population de tolérance était constituée de 125 patients dans le groupe T-DXd (sur 126 patients randomisés) et de 62 patients dans le groupe TPC.

Le temps d'exposition médian était bas dans les deux groupes, et déséquilibré avec 4,60 mois dans le groupe T-DXd et de 2,76 mois dans le groupe TPC.

Le tableau suivant présente la synthèse des événements indésirables (EI) notifiés dans l'étude DESTINY-Gastric01.

Les EI considérés comme liés au traitement ont concerné 122 patients (97,6 %) dans le groupe T-DXd et 56 patients (90,3 %) dans le groupe TPC. Ceux de grades ≥ 3 , considérés comme liés au traitement, ont concerné respectivement 75,2 % et 43,5 % des patients.

Tableau 4 : Synthèse des EI notifiés - analyse du 03 juin 2020 dans l'étude DESTINY-Gastric01 (population de tolérance)

	Groupe T-DXd (n=125)	Groupe TPC (n=62)
EI	125 (100,0)	61 (98,4)
EI liés au traitement	122 (97,6)	56 (90,3)
EIG	56 (44,8)	16 (25,8)
EIG liés au traitement	30 (24,0)	5 (8,1)
EI grades ≥ 3	107 (85,6)	35 (56,5)
EI grades ≥ 3 liés au traitement	94 (75,2)	27 (43,5)
EI ayant mené à l'arrêt du traitement	22 (17,6)	4 (6,5)
EI ayant mené à l'arrêt du traitement et lié au traitement	14 (11,2)	3 (4,8)
EI ayant entraîné une réduction de dose	40 (32,0)	21 (33,9)
EI ayant entraîné une réduction de dose et lié au traitement	38 (30,4)	21 (33,9)
EI ayant entraîné l'interruption du traitement	79 (63,2)	23 (37,1)
EI ayant entraîné l'interruption du traitement et lié au traitement	65 (52,0)	19 (30,6)
EI ayant conduit au décès	8 (6,4)	2 (3,2)
Décès jugé relié au traitement	1 (0,8)	0

Concernant les **EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés** :

- dans le groupe T-DXd : la neutropénie (n=62 ; 49,6 %), l'anémie (n=48 ; 38,4 %), la leucopénie/lymphopénie (n=26/n=15 ; 20,8 %/12 %), la perte d'appétit (n=21 ; 16,8 %) et la thrombopénie (n=14 ; 11,2 %) ;
- dans le groupe TPC, il s'agissait de la neutropénie et l'anémie (n=14 ; 22,6 % chacun), la perte d'appétit (n=8 ; 12,9 %) et la leucopénie (n=7 ; 11,3 %).

Concernant les **EI de grades ≥ 3 considérés comme liés au traitement**, les plus fréquemment rapportés dans le groupe T-DXd correspondaient à de l'hématotoxicité (neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie et thrombopénie). Dans le groupe TPC, il s'agissait principalement de cas de neutropénie, d'anémie et de leucopénie.

Concernant les **EI graves considérés comme liés au traitement**, ils ont concerné 30 patients (24,0 %) dans le groupe T-DXd et 5 patients (8,1 %) dans le groupe TPC. Les plus fréquemment rapportés étaient la perte d'appétit (6,4 % versus 1,6 %) et la pneumopathie inflammatoire (4 % versus 0).

Respectivement 22 patients du groupe T-DXd (17,6 %) et 4 patients (6,5 %) du groupe TPC ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un EI.

Les pneumopathies inflammatoires et interstitielles diffuses sont des EI d'intérêt particulier. Elles ont été considérées comme liées au traitement chez 16 patients du groupe T-DXd (12,8 %), dont 3 cas de grade 3-4.

Un décès a été relié au traitement par T-DXd. Il s'agissait d'un cas de pneumonie. La cause principale de décès était par ailleurs la progression de la maladie (respectivement 80 (64,0 %) et 46 (74,2 %) cas dans chaque groupe).

→ Etude complémentaire DESTINY-Gastric02

A la date du 08 novembre 2021, le temps d'exposition médian au traitement était de 4,3 mois, soit comparable à celui de l'étude DESTINY-Gastric01.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les nausées (67,1 %), les vomissements (44,3 %), la fatigue (41,8 %), l'anémie (38,0 %), les diarrhées (36,7 %) et la perte de poids (35,4 %).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI grave ou au moins un EI de grades ≥ 3 considéré comme lié au traitement était de 12,7 % et de 30,4 %.

Huit cas (10,1 %) de pneumopathie interstitielle diffuse ont été considérés comme lié au traitement, dont deux cas ayant entraîné la mort d'un patient.

Onze patients sont décédés à la suite d'un EI, dont deux décès considérés comme liés au traitement

→ Données issues du PGR et du PSUR

Le résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) (version 4.0, 14/12/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Pneumopathie interstitielle/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

Le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) couvre la période du 20 juin 2022 au 19 décembre 2022.

Durant cette période, l'exposition post-commercialisation a concerné 7092 patients-années, et quarante et un cas de pneumopathies interstitielles liés au traitement ont été rapportés (sur 278 cas au total). Cet effet indésirable a conduit à l'arrêt du traitement dans 68,9 % des cas et l'évolution des pneumopathies interstitielles liés au traitement a entraîné le décès dans 11,2 % des cas.

3.4 Données d'utilisation

Entre le 08 septembre 2022 et le 21 mars 2023, 107 patients ont été inclus dans l'accès précoce d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication concernée par le présent avis (3^{ème} ligne et plus).

L'âge médian des patients inclus était de 64 ans (28 ;89) et 75,7 % étaient des hommes (n=81), 92,5 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (64,5 % [n=69] avaient un score ECOG de 1 et 28 % des patients [n=30] de 0). Le site tumoral le plus fréquent était la JOG (60,7% des patients [n=65]) comparativement au cancer de l'estomac (39,3 % [n=42]). A l'inclusion, la majorité des patients avait un cancer métastatique (98,1 % [n=105]) comparativement aux patients avec un cancer localement avancé (1,9 % [n=2]). Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 1,7 ans (min : 0,3 - max : 8,4). Parmi les patients avec un cancer métastatique, les sites métastatiques les plus fréquents étaient le foie (64,8 % des patients [n=68]) les ganglions (56,2 % [n=59]), les poumons (31,4 % [n=33]) et le péritoine (28,6 % [n=30]).

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

Les traitements principalement reçus étaient : trastuzumab + 5FU + oxaliplatine (45,8 % [n=49]) et trastuzumab + 5FU + cisplatine (35,5 % [n=38]) en 1^{ère} ligne, FOLFIRI (41,3 % [n=43]) et paclitaxel

(14,4 % [n=15]) en 2^{ème} ligne, paclitaxel (17,1 % [n=6]), docétaxel (5,7 % [n=2]) et LONSURF (trifluridine-tipiracil) (5,7 % [n=2]) en 3^{ème} ligne.

Au total les données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 30 patients, soit pour 93,8 % de patients exposés (n=32), eux-mêmes représentant 29,9 % des patients inclus (n=107). Entre le 08 septembre 2022 et le 21 mars 2023, 30 fiches d'initiations ont été reçues soit pour 28,0 % des patients inclus, 23 fiches de suivi au 2^{ème} cycle (C2), 20 fiches de suivi au C3 et 8 fiches de suivi au C6.

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

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

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

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DESTINY-Gastric03 (NCT04379596)	Etude de phase Ib/II, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'activité antitumorale du T-DXd en monothérapie ou en association à la chimiothérapie et/ou immunothérapie chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG naïfs de traitement au stade localement avancé/ métastatique	Résultats sur le critère principal et fin de l'étude : Q4 2023
DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du T-DXd en monothérapie par rapport à l'association ramucirumab/paclitaxel en termes de SG chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de JOG en progression pendant ou après un traitement à base de trastuzumab.	31 décembre 2025

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein métastatique HER2 faible, le cancer du sein HER2+, le cancer bronchique non à petites cellules HER2+/HER2m, le cancer colorectal HER2+ et dans d'autres tumeurs HER2+/HER2m.

4. Discussion

Au total, ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) a démontré sa supériorité par rapport à l'irinotécan ou au paclitaxel dans une étude de phase II, randomisée, en ouvert (étude DESTINY-Gastric01) menée chez 188 patients asiatiques atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG HER2+ localement avancé ou métastatique et **ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement** ayant inclus une fluoropyrimidine, un sel de platine et du trastuzumab après un suivi médian de 7,5 mois :

- sur le TRO (critère de jugement principal) : 51,3 % vs 14,3 % : $\Delta = + 37,0$ % (IC_{95%} = [41,9 ; 60,5] dans le groupe T-DXd et IC_{95%} = [6,4 ; 26,2] dans le groupe TPC ; $p < 0,0001$) ;
- sur la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 12,5 mois vs 8,4 mois : $\Delta = + 4,1$ mois (HR = 0,59, IC_{95%} : [0,39 ; 0,88] ; $p=0,0097$).

Ces résultats ont été confirmés au cours d'une analyse de suivi avec un suivi médian de 10,4 mois.

Le laboratoire a également déposé une étude complémentaire de phase II (étude DESTINY-Gastric02), non comparative, réalisée aux Etats-Unis et en Europe et menée chez 79 patients atteints d'un cancer gastrique ou de la JOG HER2+ ayant reçu une ligne de traitement préalable comprenant du trastuzumab (soit une utilisation en 2^{ème} ligne). Du fait du caractère non comparatif de l'étude, les résultats sont présentés à titre informatif et suggèrent un TRO à 41,8 %, IC_{95%} : [30,8 ; 53,4], une médiane de SSP à 5,6 mois IC_{95%} : [4,2 ; 8,3] et une médiane de SG à 12,1 mois IC_{95%} : [9,4 ; 15,4].

La Commission souligne que la comparaison a été réalisée *versus* irinotécan ou paclitaxel alors que le CCP, LONSURF (trifluridine / tipiracil), avait démontré son efficacité *versus* placebo.

Cependant la portée de ces résultats est limitée compte tenu :

- de la transposabilité des patients inclus dans l'étude DESTINY-Gastric01 - limitée par la réalisation de l'étude uniquement en Asie - à la population caucasienne, prenant en compte notamment une épidémiologie, des facteurs de risque, du type de tumeur, des modalités de prise en charge (dépistage) qui diffèrent entre les deux populations. Par ailleurs les données non comparatives de l'étude DESTINY-Gastric02 suggèrent un bénéfice plus faible dans la population occidentale ;
- du profil de tolérance marqué notamment par une hématotoxicité importante, un risque important identifié de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire ;
- de l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie compte-tenu du caractère exploratoire des analyses ;
- des résultats de l'étude comparative de phase III (DESTINY-Gastric04) attendus dans le cadre de l'AMM conditionnelle (résultats attendus pour le 31 décembre 2025) en 2^{ème} ligne qui ne seront pas dans la même indication que celle concernée par cette demande de prise en charge (3^{ème} ligne et plus).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un impact supplémentaire d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) serait attendu sur la morbi-mortalité. L'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 :

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en monothérapie est un traitement de 3^{ème} ligne et plus chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative de qualité méthodologique acceptable, la place d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (LONSURF [trifluridine / tipiracil]) ne peut être précisée.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

En l'état actuel du dossier, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) n'a pas de place en monothérapie comme traitement de 2^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG HER2+ localement avancé ou métastatique **ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement** incluant le trastuzumab présentés dans le Tableau 1 : **LONSURF (trifluridine / tipiracil)**.

A noter que la spécialité CYRAMZA (ramucirumab) en association au paclitaxel ne peut pas être retenue comme CCP en 3^{ème} ligne car elle est uniquement prise en charge en 2^{ème} ligne (après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER2).

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer gastrique et l'adénocarcinome de la JOG sont des pathologies graves, qui engagent le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab. La transposabilité des résultats à la population française (profil d'étiologies différent) ne peut cependant pas être affirmée.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne et plus chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu

préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab. Il n'a pas de place dans les autres situations, à savoir en 2^{ème} ligne, faute de données cliniques comparatives.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer gastrique et l'adénocarcinome de la JOG,
- du besoin médical considéré comme insuffisamment couvert,
- du faible impact démontré sur la mortalité,
- de l'absence de donnée démonstrative de qualité de vie,
- de l'absence de donnée fournie permettant d'évaluer l'impact sur l'organisation des soins (hospitalisations évitées, transfert de prises en charge en consultation),

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) 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 déruxtécán), est :

- **important « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab » ;**
- **insuffisant dans les autres situations de l'extension de l'AMM - à savoir en 2^{ème} ligne - pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'extension de l'AMM à savoir, en 2^{ème} ligne.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

→ Dans le périmètre du remboursement :

Compte-tenu :

- de la démonstration de supériorité dans l'étude de phase II DESTINY-Gastric01 du traitement T-DXd par rapport à un TPC, en termes de :
 - TRO (critère de jugement principal) avec un différentiel de + 37,0 % (IC₉₅ % = [41,9 ; 60,5] dans le groupe T-DXd et IC₉₅ % = [6,4 ; 26,2] dans le groupe TPC ; p < 0,0001) en faveur du T-DXd,
 - SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec un différentiel de + 4,1 mois (HR = 0,59, IC₉₅ % : [0,39 ; 0,88] ; p=0,0097) en faveur du T-DXd,

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la mesure où l'efficacité de LONSURF (trifluridine / tipiracil) est limitée avec des durées médianes de SSP et de SG courtes ;

et ce malgré :

- l'absence de démonstration de supériorité du traitement T-DXd par rapport au comparateur LONSURF (trifluridine / tipiracil) ;
- les interrogations quant à la transposabilité des résultats de l'étude DESTINY-Gastric01 réalisée uniquement en Asie ;
- un surcroît d'hématotoxicité (neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie et thrombopénie) ;
- le risque de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, identifié comme risque important dans le PGR ;
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire).

la Commission considère qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle en 3^{ème} ligne et plus, qui comprend LONSURF (trifluridine / tipiracil).

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Sans objet.

5.5 Population cible

La population cible d'ENHERTU est représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome avancé de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2, ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab.

Deux sous-groupes constituent cette population :

- les patients diagnostiqués d'emblée à un stade métastatique ;
- les patients diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade métastatique.

En France en 2018 :

- l'incidence du cancer gastrique a été évaluée à 6 557 patients¹ ; l'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90 % des patients atteints de cancers gastriques¹³ (soit environ 5 900 patients) ;
- l'incidence du cancer de l'œsophage de type adénocarcinome a été estimé à 2 074 patients¹¹³; l'adénocarcinome est le type histologique le plus souvent retrouvé dans les cancers de la JOG.

Au moment du diagnostic, environ 30 % des patients sont d'emblée au stade métastatique¹³. Parmi les 70 % restants, diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80 % vont présenter des récives dont 90 % à distance (métastases)¹³.

Aussi, environ 12 à 23 % des adénocarcinomes gastriques³ et entre 15 et 30 % des adénocarcinomes de la JOG⁵ surexpriment HER2.

Il n'existe pas de données précises et robustes sur la part des patients progressant après une 1^{ère} ligne et après une 2^{ème} ligne de traitement, néanmoins, selon une estimation réalisée sur la base des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par le laboratoire le taux

¹³ Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la CT d'HERCEPTIN en date du 11 mai 2016

de patients recevant une 2^{ème} ligne de traitement est de l'ordre de 50 %. Il est estimé qu'environ un tiers des patients en 2^{ème} ligne recevront une 3^{ème} ligne de traitement¹⁴.

Tableau 5 : Estimation de la population cible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab »

	Adénocarcinome de l'estomac		Adénocarcinome de la JOG	
Incidence (2018) ¹³	5900		2074	
Stade métastatique au diagnostic : 30 % ¹³	1770		623	
Stade avancé au diagnostic (70 %) avec récurrence (35-80 %) et métastases (90 %) ¹³	1300	2974	457	1046
Total des patients atteints d'un adénocarcinome avancé	3070	4744	1080	1669
Surexpression HER2 ^{3,5}	12 % - 23 %		15 % - 30 %	
	368	1091	162	500
Patients recevant une 2^{ème} ligne de traitement (50 %)	184	546	81	250
Patients recevant une 3^{ème} ligne de traitement (33 %) ¹⁴	61	180	27	83

La population cible est estimée au maximum à 260 patients par an dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab ».

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de phase III DESTINY-Gastric04 comparant l'efficacité du trastuzumab déruxtécan à celle de l'association ramucirumab/paclitaxel chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG en progression pendant ou après un traitement à base de trastuzumab.

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.

¹⁴ Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la CT de LONSURF en date du 24 juin 2020