

**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 24 mai 2023

- Cancer du sein
- Adultes
- Secteur : Hôpital

Synthèse des décisions

Avis favorable au remboursement « 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 »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la démonstration d'un impact supplémentaire sur la survie sans progression et la survie globale par rapport aux chimiothérapies, comparateurs cliniquement pertinents, la Commission considère qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est un traitement à administrer en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), 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. De plus, les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives versus TRODELVY (sacituzumab govitecan) indiqué chez les patients RH-/HER2- ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie et chez les patients RH+/HER2- ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapies au stade métastatique, la place d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) par rapport à ce traitement ne peut être précisée.</p> <p>A noter que l'identification des patients éligibles à ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans cette indication nécessite une harmonisation des pratiques diagnostiques de la stratification du statut HER2.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique

**Amélioration
du Service mé-
dical rendu
(ASMR)**

Un progrès thérapeutique par rapport aux chimiothérapies.

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert de la supériorité du trastuzumab déruxtécán par rapport à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel), pour le traitement des patients adultes atteints d'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, en termes de :
 - survie sans progression avec une différence en médiane de +4,8 mois et un HR = 0,50, IC_{95%} [0,40 ; 0,63] ;
 - survie globale avec une différence en médiane de +6,6 mois et un HR = 0,64, IC_{95%} : [0,49 ; 0,84] ;
- et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- d'un profil de tolérance jugé acceptable par rapport à la chimiothérapie mais marqué par un surcroît de toxicité ayant entraîné des arrêts de traitement plus fréquents dans le groupe trastuzumab déruxtécán, avec notamment plus d'événements indésirables gastro-intestinaux (constipation, vomissements) et hématologiques (anémie) ainsi que des pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires ;
- d'un développement concomitant avec TRODELVY (sacituzumab govitecan) et pour lequel il n'était pas attendu de comparaison directe à la date de la présente évaluation ;

la Commission considère qu'ENHERTU 100 mg (trastuzumab déruxtécán), poudre pour solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie.

**Population
cible**

La population cible incidente est estimée à entre **3000 et 4 900 patients par an.**

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	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Efficacité	9
3.2 Profil de tolérance	12
3.3 Données d'utilisation	13
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	14
3.5 Programme d'études	14
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	15
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

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

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC)	trastuzumab déruxtécan (L01FD04)
Présentations concernées*	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)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	DAIICHI SANKYO FRANCE SAS (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 »
AMM	<ul style="list-style-type: none"> – AMM initiale conditionnelle (procédure centralisée) : 18/01/2021 (cancer du sein HER2+ en 3^{ème} ligne et plus) – Rectificatif concerné par la demande (procédure centralisée) : 23 janvier 2023 (Extension d'indication dans le cancer du sein HER2-faible, sans conditionnalité) <p>Ce traitement fait l'objet d'un PGR européen avec des mesures additionnelles de réduction du risque.</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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) <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – Statut de <i>Breakthrough Therapy</i> de la FDA – Accès précoce pré-AMM (27/10/2022) dans une indication quasiment superposable à celle de l'AMM. A noter qu'il est précisé également que : « les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+) doivent aussi avoir reçu au moins une hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie »
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'ENHERTU est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe 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	Il 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>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est pris en charge en Allemagne dans la population de l'AMM. Une demande de prise en charge dans une indication superposable à celle de l'AMM est en cours au Royaume-Uni, au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – Aux Etats-Unis, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dispose depuis le 5 août 2022 d'une AMM avec un libellé superposable à celui validé par l'EMA.
Autres indications de l'AMM	<p>ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est également indiqué chez les patients ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un cancer du sein du sein HER2+ non résécable ou métastatique en 2^{ème} ligne ou plus. (AMM du 18/01/2021 et rectificatif du 11/07/2022) – un cancer gastrique HER2+ de stade avancé en 2^{ème} ligne (12/12/2022). <p>(cf. RCP pour les libellés d'indication de l'AMM)</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est actuellement disponible en accès précoce dans le cancer du sein HER2+ (01/04/2021 et 19/05/2022), HER2-faible (27/10/2022) et dans le cancer gastrique (21/07/2022).</p> <p>La CT a déjà évalué ENHERTU dans le cadre du droit commun dans le cancer du sein HER2+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Initialement uniquement 3^{ème} ligne et plus avec SMR conditionnel modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis du 16/06/2021). – Puis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM (2^{ème} ligne et plus) avec un SMR important et une ASMR III par rapport au comparateur KADCYLA (trastuzumab emtansine) (Avis du 22/02/2023).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 10 mai 2023. • Date d'adoption : 24 mai 2023. – Contributions de parties prenantes (contribution écrite) : Oui - Association Patients en Réseau, PeR – Expertise externe : Non

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

La recherche du statut HER2 s'appuie sur un score à l'immunohistochimie (IHC) et un test d'hybridation in situ (ISH). Le faible degré d'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique humain-2, HER2, (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) est mal connu, jusqu'à présent la sous-catégorie de patients HER2-

faible était comprise dans le sous-type HER2^{1,2}. Le cancer du sein avec faible surexpression de HER2 reste incurable au stade métastatique.

Il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, liée notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients

Épidémiologie

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018³, le cancer du sein représente 31,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus⁴. Moins d'1% des cancers du sein surviennent chez l'homme. 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.

D'après la littérature, en situation métastatique, le cancer du sein avec faible surexpression de HER2 représenterait, selon les publications, près de la moitié des cas de cancer du sein^{5,6,7}.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge du cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) repose sur les mêmes options thérapeutiques que celles du cancer du sein HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), en raison de l'absence, jusqu'à récemment, de données objectivant l'intérêt d'une prise en charge spécifique des patients atteints d'un cancer du sein HER2-faible au stade avancé.

Selon les recommandations européennes (ESMO 2021), le traitement des patients adultes atteints du cancer du sein HER2- non résécable ou métastatique dépend du statut de récepteurs hormonaux (RH) :

Chez les patients RH-/HER2 -,

- En 1^{ère} ligne de traitement,
 - chez les patients exprimant le biomarqueur PD-L1, l'atezolizumab ou le pembrolizumab sont utilisés en association à une chimiothérapie.
 - En cas de mutation germinale du gène BRCA1/2, un traitement par inhibiteur de PARP ou une chimiothérapie peuvent être proposés.
 - En l'absence de biomarqueur ou de mutation spécifique, une chimiothérapie plus ou moins en association au bevacizumab est administrée.
- En 2^{ème} ligne et plus de traitement,

¹ Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. JCO. 10 juin 2020;38(17):1951-62.

² Won HS, Ahn J, Kim Y, Kim JS, Song JY, Kim HK, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. Breast Cancer Res. 2022;24:22.

³ 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.

⁴ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

⁵ Gampenrieder SP et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC Registry. Breast Cancer Res. 2021

⁶ Eiger, Daniel et al. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment. Cancers vol. 13,5 1015. 1 Mar. 2021,

⁷ Penault Llorca Frédérique. E-learning HER2 low breast cancers. ESMO.2021

- les mono-chimiothérapies telles que la capécitabine, l'éribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide étaient utilisées et le choix du traitement se faisait selon les antécédents de traitement, les caractéristiques des patients et de leur maladie.
- Récemment, la CT a octroyé à TRODELVY (sacituzumab govitecan) un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie (Avis du 6 avril 2022)⁸.

Chez les patients RH+/HER2-,

- En 1^{ère} ligne de traitement :
 - le traitement repose sur une association entre une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase : anastrozole, létrozole ou anti-œstrogènes : fulvestrant, tamoxifène) et un inhibiteur de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib). Chez les patientes pré-ménopausées, le traitement par hormonothérapie au stade métastatique doit s'accompagner d'une suppression ovarienne (chirurgicale ou par agoniste de la LH-RH).
 - En cas de défaillance multiviscérale imminente, la chimiothérapie (en mono ou polychimiothérapies) est recommandée en première intention.
- En cas de progression, la 2^{ème} ligne de traitement dépend notamment de la présence ou de l'absence de mutation BRCA1/2 et PIK3CA du type de traitement reçu antérieurement, de l'agressivité du cancer et du profil de toxicité.
 - En cas de mutation germinale du gène BRCA1/2, un traitement par inhibiteur de PARP est recommandé en 1^{ère} intention
 - En cas de mutation PIK3CA : l'alpelisib en association au fulvestrant est recommandé.
 - En l'absence de mutation, une deuxième ligne d'hormonothérapie est recommandée : le fulvestrant seul, l'évérolimus en association à l'exémestane ou au fulvestrant
 - Pour les patients avec défaillance multiviscérale imminente après l'administration d'une 1^{ère} ligne de traitement, les chimiothérapies utilisées dans les lignes ultérieures sont une option privilégiée.
- En cas de progression malgré plusieurs lignes d'hormonothérapie, la prise en charge repose alors sur la chimiothérapie. Après au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie, le traitement est fondé sur l'utilisation séquentielle de monochimiothérapies jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable : anthracyclines, taxanes, capécitabine, éribuline, vinorelbine, sels de platines sont des options⁹. Les polychimiothérapies sont également considérées chez les patients pour lesquels une réponse rapide est nécessaire en raison d'une défaillance multiviscérale imminente.
- De plus, en France, la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM, chez les patients RH+/HER2- ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapies au stade métastatique.

En juin 2022, la mise à jour des recommandations américaines *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a intégré le trastuzumab déruxtécan parmi les traitements systémiques pour la prise en charge des cancers du sein HER2- non résécables ou métastatiques en précisant que le trastuzumab déruxtécan est réservé aux patients avec HER2-faible (HER2 IHC 1+ ou 2+/ISH -) ayant reçu au moins

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) en date du 6 avril 2022

⁹ Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495" and "ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.00 May 2022"

une ligne de chimiothérapie pour une maladie métastatique et, si la tumeur est RH+, uniquement pour les patients réfractaires à l'hormonothérapie (grade 1).

Pour rappel, la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est actuellement disponible en accès précoce dans le cancer du sein HER2-faible depuis le 27/10/2022.

→ Traitements médicamenteux

A ce jour, aucun médicament ne dispose spécifiquement d'une AMM dans le cancer du sein HER2-faible. De ce fait, les patients ayant un cancer du sein HER2-faible sont traités selon les recommandations de prise en charge du cancer du sein HER2- (RH+/HER2- et RH-/HER2-).

Les traitements de mono-chimiothérapies suivants sont disponibles :

- Anthracyclines :
 - doxorubicine (ADRIPLASTINE et ses génériques) ;
 - doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) ;
 - épirubicine (FARMORUBICINE et ses génériques).
- Autres agents antinéoplasiques :
 - capécitabine (XELODA et ses génériques) ;
 - gemcitabine (GEMZAR et ses génériques) ;
 - éribuline (HALAVEN) ;
 - vinorelbine (NAVELBINE et ses génériques).

De plus, TRODELVY (sacituzumab govitecan), un anticorps conjugué anti-TROP2 est disponible dans le cancer du sein non résecable ou métastatique :

- RH-/HER2- , chez les patients ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie :
 - la HAS a octroyé un accès précoce post-AMM (Avis du 01/09/21 renouvelé le 15/06/22).
 - la CT a octroyé un SMR important et ASMR III par rapport à la chimiothérapie (Avis du 06/04/2022). A noter que dans le cadre de son inscription, ce traitement n'est actuellement pas pris en charge en France (pas de publication au journal officiel).
- RH+/HER2- : chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapies au stade métastatique, la HAS a octroyé un accès précoce pré-AMM (décision du 23/02/2023)

Ce traitement a fait l'objet d'un développement concomitant avec ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans l'indication concernée par le présent avis.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (protocole de chimiothérapie). Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de traitement efficace et bien toléré.

3. Synthèse des données

3.1 Efficacité

→ Etude DESTINY-BREAST04 (DS8201-A-U303)

Objectif et schéma de l'étude

L'évaluation d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) repose principalement sur l'étude clinique de phase III DESTINY-Breast04 (DB-04, NCT03734029), comparative, randomisée (2 : 1) menée en ouvert, multicentrique dont l'objectif était de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécan par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) chez 557 patients adultes, atteints d'un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure au stade métastatique. Les résultats de cette étude ont été détaillés pour ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans l'avis d'autorisation d'accès précoce de la CT du 26 octobre 2022, ils sont rappelés ci-dessous.

L'étude a débuté le 21/12/2018 (1er patient inclus).

Les résultats de l'analyse principale de la survie sans progression, prévue au protocole après 318 événements de progression, ont été extraits le 11 janvier 2022.

Traitements reçus :

Au total, 557 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) :

- 373 dans le groupe trastuzumab déruxtécan (T-DXd) ;
- 184 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [TPC].

Cette étude comprenait deux cohortes :

- La cohorte RH+ (n = 494 patients) ;
- La cohorte RH- (n = 63 patients).

Parmi eux, 543 ont reçu au moins 1 dose de traitement.

Les patients ont été stratifiés selon :

- le statut HER2 : IHC1+ vs IHC2+/ISH- ;
- le nombre de ligne de traitement antérieure par chimiothérapie : 1 vs 2 ;
- le statut RH et des traitements antérieurs par inhibiteurs de CDK4/6 : RH+ avec traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 vs RH+ sans traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 vs RH-.

Critère de jugements

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) dans la cohorte RH+, évalué par un comité de revue indépendante (CRI)

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

1. Survie sans progression (SSP) dans la population totale évaluée par un CRI
2. Survie globale définie dans la cohorte RH+
3. Survie globale dans la population totale

Pour le critère de survie sans progression, l'analyse principale prévue au protocole était après 318 décès (analyse du 11/01/2022).

Pour les critères de survie globale, plusieurs analyses étaient prévues au protocole : une première analyse après 162 décès, une deuxième analyse après 233 décès et l'analyse finale après 333 décès. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Caractéristiques démographiques : la majorité des patients inclus était des femmes (99,6 %), l'âge médian était de 57 ans et le score ECOG des patients était de 0 (54,7%) ou 1 (45,2%).

Caractéristiques de la maladie :

- Conformément aux critères d'inclusion, le statut HER2 des patients correspondait à une expression faible de HER2 : IHC 2+/ISH- (42,4%) ou IHC1+/[ISH- ou non testé] (57,6%).
- Concernant le statut mutationnel BRCA1/2, les données étaient manquantes pour plus des deux tiers des patients inclus.
- Des patients avec présence de métastases cérébrales (5,7%), pulmonaires (32,7%), hépatiques (69,8%) ou avec antécédents de métastases cérébrales (9,3 %) ont été inclus.

Traitements antérieurs :

Dans la population totale :

- 57,6% avaient reçu 1 ligne de chimiothérapie au stade métastatique ;
- 40,9% avaient reçu 2 lignes de chimiothérapie au stade métastatique ;
- 6 patients avaient reçu plus de 3 lignes de chimiothérapie au stade métastatique et 2 patients n'avaient reçu aucune ligne de chimiothérapie au stade métastatique.

Dans la population de patients atteints d'un cancer du sein RH+ :

- la quasi-totalité des patients avaient reçu au moins une ligne d'hormonothérapie (99,1 %) dont la majorité ayant reçu au moins 2 lignes d'hormonothérapie au préalable (79,1 %) ;
- plus de 70 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par inhibiteur des CDK 4/6.

Exposition et arrêts de traitement :

A la date de l'extraction des données au 11/01/2022, la durée médiane de suivi des patients était de 16,1 mois dans le groupe trastuzumab déruxtécán et de 13,5 mois dans le groupe TPC. Cette durée était de 16,2 mois et de 13,6 mois respectivement dans la cohorte RH+.

Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression de la maladie (59% dans le groupe trastuzumab déruxtécán et 76% dans le groupe TPC).

Parmi les 172 patients du groupe TPC qui ont reçu au moins 1 fois le traitement, 89 patients (52%) ont reçu de l'eribuline, 36 patients (21%) ont reçu la capecitabine, 17 patients (10%) ont reçu le nab-paclitaxel, 16 patients (9%) ont reçu la gemcitabine et 14 patients (8%) ont reçu le paclitaxel.

Résultats

→ SSP dans la cohorte RH+ (Critère de jugement principal)

A la date de l'analyse principale, après 321 événements de survie sans progression (63,7% dans le groupe T-DXd et 110 (67,5%) dans le groupe choix de l'investigateur) : la médiane de SSP a été de 10,1 mois dans le groupe T-DXd versus 5,4 mois dans le groupe choix de l'investigateur, soit une différence en médiane de +4,7 mois en faveur du T-DXd avec un HR = 0,51, IC_{95%} [0,40 ; 0,64], p < 0,001.

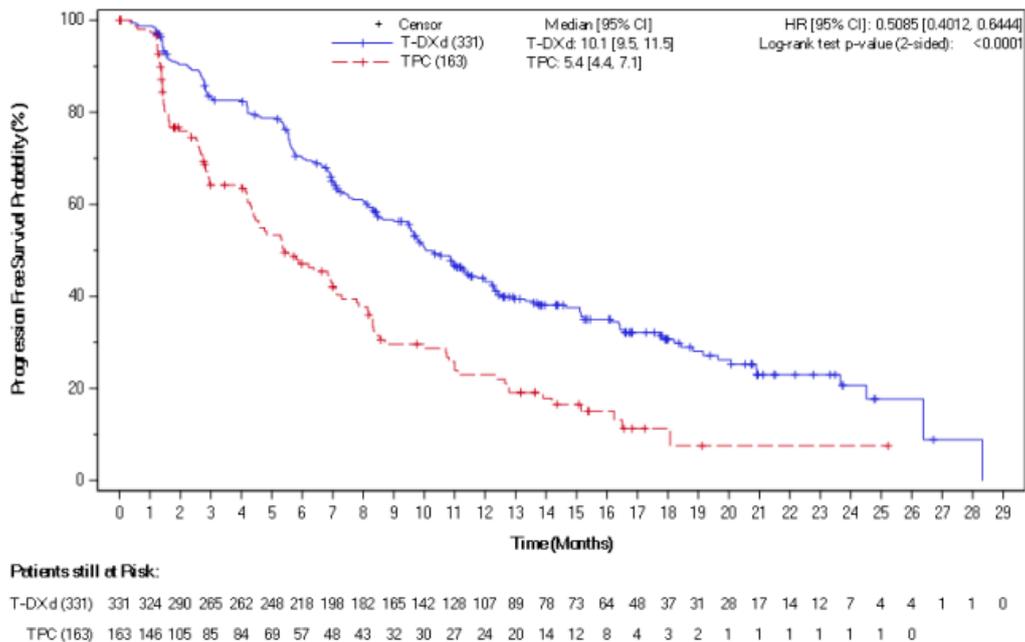


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la SSP évaluée par le CRI (Cohorte RH+)

→ SSP dans la population totale (critère de jugement secondaire)

La médiane de SSP a été de 9,9 mois dans le groupe T-DXd versus de 5,1 mois dans le groupe TPC, soit une différence de médiane de +4,8 mois avec un HR = 0,50, IC_{95%} [0,40 ; 0,63], p<0,0001.

A noter que les résultats d'analyse en sous-groupe prévue au protocole selon les critères de stratification sont cohérents avec ceux présentés dans la population globale, notamment dans le sous-groupe de patient RH- et quel que soit le nombre de lignes de traitement par chimiothérapie au stade métastatique antérieur.

→ Survie globale dans la cohorte RH+ (critère de jugement secondaire)

La médiane de SG a été de 23,9 mois dans le groupe T-DXd versus 17,5 mois dans le groupe TPC, soit une différence en médiane de +6,4 mois avec T-DXd avec un HR = 0,64, IC_{95%} [0,48 ; 0,86].

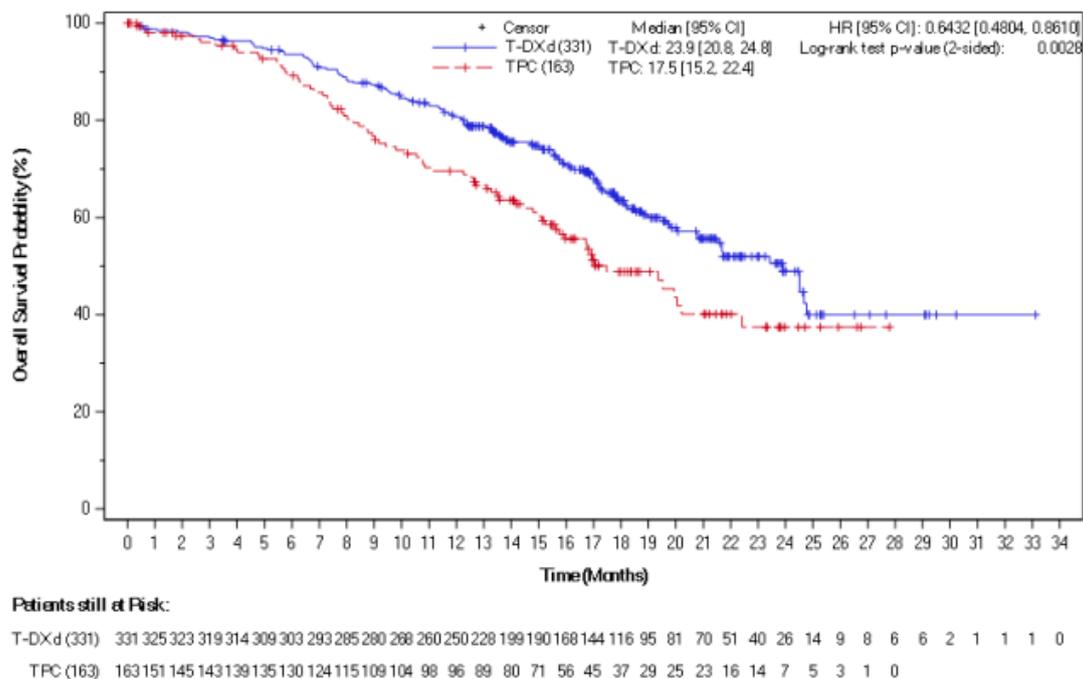


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur la SG évaluée par le CRI (Cohorte RH+)

→ Survie globale dans la population totale (critère de jugement secondaire)

La médiane de survie globale a été de 23,4 mois dans le groupe T-DXd versus 16,8 mois dans le groupe TPC, soit une différence en médiane de +6,6 mois en faveur T-DXd avec un HR = 0,6408, IC_{95%} [0,4903 ; 0,8375].

Cette première analyse intermédiaire (11/01/2022) prévue au protocole a été considérée comme l'analyse principale pour le critère de SG au vu de la différence statistiquement significative sur la survie globale observée entre les deux groupes comparés dans la cohorte RH+ et dans la population totale.

Qualité de vie

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais des questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30¹⁰/CLC-BR23¹¹ et générique EQ-5D-5L¹². Aucune conclusion formelle ne peut néanmoins être tirée des résultats considérés comme exploratoires en raison de l'absence de gestion du risque alpha et dans un contexte d'étude en ouvert.

3.2 Profil de tolérance

Les données présentées sont celles de l'analyse intermédiaire du 11 janvier 2022 avec une durée médiane de traitement de 8,2 mois dans le groupe T-DXd et 3,5 mois dans le groupe TPC sur

¹⁰ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 (v3.0) est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est le plus communément utilisé dans les essais cliniques en oncologie. Il est composé de 3 échelles de score

¹¹ Le questionnaire EORTC QLQ-BR23 est un questionnaire spécifique du cancer du sein et se compose d'un total de 23 questions évaluant les symptômes ou problèmes rencontrés au cours de la dernière semaine et au cours des 4 dernières semaines

¹² La qualité de vie a été mesurée à l'aide du questionnaire validé EQ-5D-5L et de son échelle visuelle analogique (VAS, Visual Analogue Scale) associée. Le questionnaire EQ-5D-5L est un questionnaire générique qui décrit l'état de santé du patient selon 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités quotidiennes, la douleur/gêne et l'anxiété/dépression. Chaque dimension est évaluée en utilisant 5 niveaux de sévérité

l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement (n = 543 soit 97,4 % de la population ITT).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (≥ 30 % des patients) au cours de l'étude ont été majoritairement de nature gastro-intestinale et hématologique, à savoir : les nausées (respectivement 76,0 % et 30,2 % dans les groupes T- DXd et TPC), les vomissements (40,4 % et 13,4 %), l'alopécie (39,6 % et 33,1 %), l'anémie (37,5 % et 26,2 %), la constipation (34,0 % et 22,1 %), la perte d'appétit (31,8 % et 19,2 %) et la neutropénie (21,8 % et 36,0 %).

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont concerné 16,2% des patients du groupe T-DXd versus 8,1% des patients du groupe TPC. Ils ont été représentés majoritairement par des pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires dans le groupe T-DXd (10,0 % vs 0 %) et des neuropathies sensorielles périphériques dans le groupe TPC (0 % vs 2,3 %).

Les EI ayant entraîné un décès au cours du traitement ont concerné 14 patients (3,8%) du groupe T-DXd et 5 (2,9%) patients du groupe TPC. 7 décès du groupe T-DXd (1,9 %) ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur : 2 (0,5%) pneumonies, une colite ischémique, une coagulation intravasculaire disséminée, une dyspnée, une neutropénie fébrile et une septicémie.

Selon les informations du PSUR, au 19 juin 2022, depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) était d'environ 9292,8 patients-années. Aucun nouveau problème majeur de sécurité n'a été identifié à ce jour à partir des données post-commercialisation.

Selon l'EPAR, la toxicité de T-DXd n'est pas négligeable et le risque de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire fatale souligne l'importance d'une surveillance continue de cet événement indésirable d'intérêt particulier. Des mesures additionnelles pour ce risque ont été mise en œuvre, notamment la mise à disposition de document d'information à destination des prescripteurs et des patients.

Le résumé des risques du PGR (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^a
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave- Tolérance à long terme

a Risque de confusion entre ENHERTU® (trastuzumab déruxtécane) et d'autres médicaments contenant du trastuzumab, dont KADCYLA® (trastuzumab emtansine). Il existe des différences importantes entre ces produits et une confusion pendant le processus de prescription, de préparation ou d'administration peut entraîner un surdosage, un traitement insuffisant et/ou une toxicité. Les professionnels de santé doivent utiliser à la fois le nom de spécialité ENHERTU® et la dénomination commune internationale (DCI) complète, trastuzumab déruxtécane, lors de la prescription, de la préparation de la perfusion et de l'administration d'ENHERTU® aux patients.

Ce profil de tolérance est conforme à celui déjà connu dans les autres indications d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) et aux informations du RCP.

3.3 Données d'utilisation

ENHERTU fait l'objet d'un Accès Précoce pré-AMM octroyé le 27 octobre 2022 dans une indication superposable à celle du présent dossier. Au regard de la date de mise en place de cet accès précoce, les données issues du PUT-RD sont attendues pour août 2023.

Au 13 février 2023, 903 demandes d'accès au traitement ont été reçues dans le cadre de cet Accès Précoce.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) doit être administré par perfusion intraveineuse sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

A noter qu'il existe un risque de confusion entre ce traitement et les autres traitements à base de trastuzumab, dont KADCYLA (trastuzumab emtansine) et le trastuzumab (cf RCP).

Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) sur le parcours de soins. Par conséquent, ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin

3.5 Programme d'études

→ Dans le cancer du sein HER2-faible

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein métastatique HER2-faible – 1ère ligne de chimiothérapie au stade métastatique		
DESTINY-Breast06 (NCT04494425)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécan par rapport à un traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) en termes de survie sans progression chez des patients atteints de cancer du sein métastatique HER2-faiblement exprimé et RH+ ayant préalablement progressé lors d'une hormonothérapie.	Résultats sur le critère principal : Q3 2023 Fin de l'étude : Q3 2026

→ Dans d'autres indications

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

4. Discussion

Au total, compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) par rapport à une mono-chimiothérapie laissée aux choix de l'investigateur chez 557 patients atteints d'un cancer du sein HER2-faible non résecable ou métastatique ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante, après un suivi médian de 16,1 mois dans le groupe trastuzumab déruxtécan et de 13,5 mois dans le groupe TPC en termes de :
 - survie sans progression avec une différence en médiane de +4,8 mois (9,9 vs 5,1 mois) avec un HR = 0,50, IC_{95%} [0,40 ; 0,63] ;
 - survie globale avec différence en médiane de +6,6 mois (23,4 vs 16,8 mois) avec unHR = 0,64, IC_{95%} [0,49 ; 0,84] ;

Et malgré :

- une transposabilité limitée des résultats aux patients compris dans l'indication de l'AMM car :

- seulement 57,6 % des patients inclus étaient en échec d'une ligne de chimiothérapie antérieure au stade métastatique ;
- la proportion de patients HR- inclus dans l'étude était faible (n = 63, 11,3 %) et l'absence de données robustes spécifiques dans cette population ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu du statut exploratoire de ce critère ;
- le surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie, ayant entraîné des arrêts de traitement pour événements indésirables plus fréquent dans le groupe trastuzumab déruxtécane (16,2 % vs 8,1 %), avec notamment plus d'événements indésirables gastro-intestinaux (constipation, vomissements) et hématologiques (anémie) ainsi que des pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité chez les patients atteints d'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. Aucun impact sur la qualité de vie n'a été 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

Compte tenu de la démonstration d'un impact supplémentaire sur la survie sans progression et la survie globale par rapport aux chimiothérapies, comparateurs cliniquement pertinents, la Commission considère qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) est un traitement à administrer en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), 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. De plus, les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie.

Compte tenu de l'absence de données comparatives versus TRODELVY (sacituzumab govitecan) indiqué chez les patients RH-/HER2- ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie et chez les patients RH+/HER2- ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapies au stade métastatique, la place d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) par rapport à ce traitement ne peut être précisée.

A noter que l'identification des patients éligibles à ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans cette indication nécessite une harmonisation des pratiques diagnostiques de la stratification du statut HER2.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2, à savoir :

- les monochimiothérapies tels que la doxorubicine, la doxorubicine liposomale pégylée, l'épirubicine, la capécitabine, la gemcitabine, l'éribuline, la vinorelbine
- TRODELVY (sacituzumab govitecan) indiqué dans le cancer du sein non résécable ou métastatique :
 - RH-/HER2- chez les patients ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.
 - RH+/HER2- : chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapies au stade métastatique.

Ce traitement a fait l'objet d'un développement concomitant avec ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans l'indication concernée par le présent avis.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important en raison :
 - de la démonstration d'une supériorité du trastuzumab déruxtécán versus traitement par chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur sur la survie sans progression et la survie globale, de façon statistiquement et cliniquement significative,
 - du profil de tolérance acceptable.
- Il s'agit d'un traitement à administrer en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), 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.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié, compte-tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (survie sans progression et survie globale) mais avec une transposabilité des résultats non assurée
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;
 - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie ;

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 100 mg (trastuzumab déruxtécán), poudre pour solution à diluer pour perfusion est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ENHERTU 100 mg (trastuzumab déruxtécán), poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert de la supériorité du trastuzumab déruxtécán par rapport à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel), pour le traitement des patients adultes atteints d'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, en termes de :
 - survie sans progression avec une différence en médiane de +4,8 mois et un HR = 0,50, IC_{95%} [0,40 ; 0,63] ;
 - survie globale avec une différence en médiane de +6,6 mois et un HR = 0,64, IC_{95%} : [0,49 ; 0,84] ;
- et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- d'un profil de tolérance jugé acceptable par rapport à la chimiothérapie mais marqué par un surcroît de toxicité ayant entraîné des arrêts de traitement plus fréquents dans le groupe trastuzumab déruxtécán, avec notamment plus d'événements indésirables gastro-intestinaux (constipation, vomissements) et hématologiques (anémie) ainsi que des pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires ;
- d'un développement concomitant avec TRODELVY (sacituzumab govitecan) et pour lequel il n'était pas attendu de comparaison directe à la date de la présente évaluation ;

la Commission considère qu'ENHERTU 100 mg (trastuzumab déruxtécán), poudre pour solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie.

5.5 Population cible

La population cible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans le cadre de l'indication concernée correspond aux patients adultes atteints d'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.

En France, selon les données épidémiologiques de l'INCa l'incidence du cancer du sein (tous types confondus) est de 58 459 en 2018³. La proportion des patients diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée (de novo) est estimée à 12 %, soient **7 015 patients** par an. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10 % à 25 % évolueront vers un stade métastatique¹³ soit entre **5 144** et

¹³ HAS. Avis de CT d'ENHERTU® en date du 16 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19098_ENHERTU_PIC_INS_AvisDef_CT19098

12 861 patients. Au total, le nombre de nouveaux patients atteints d'un cancer du sein métastatique chaque année en France est estimé entre **12 159** et **19 876 patients** par an.

Parmi ces patients, il est estimé que 51 % reçoivent au moins 2 lignes de chimiothérapie¹⁴, soit entre **6 201 et 10 136 patients**. Par ailleurs, d'après les données issues de la cohorte ESME, 81 % des patients atteints d'un cancer du sein au stade métastatique seraient HER2-¹⁵, soit entre **5 023 et 8 210 patients**. Parmi eux, la proportion de patients HER2-faible serait de 59,7 %¹⁶, soit entre **2 999 et 4 901 patients**.

La population cible incidente est estimée à entre 3000 et 4 900 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

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 Jacot W, Heudel PE, Fraisse J, et al. Real-life activity of eribulin mesylate among metastatic breastcancer patients in the multi-center national observational ESMEprogram. Int J Cancer. 2019 Dec 15;145(12):3359-3369.

¹⁵ Grinda T, Antoine A, Jacot W. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008- 2017 ESME cohort. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100114

¹⁶ Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021; 7: 1.