

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sacituzumab govitecan

TRODELVY 200 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en monothérapie pour les adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

| | |
|---|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement de 3^{ème} ligne et plus (après au moins deux traitements systémiques) du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives versus ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) indiqué 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, la place de TRODELVY (sacituzumab govitecan) par rapport à ce traitement ne peut être précisée.</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 médical rendu (ASMR) | <p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration dans une étude de phase III ouverte, randomisée, de la supériorité du sacituzumab govitecan par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capécitabine, gemcitabine et vinorelbine), pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, |

taxane, et ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 chimiothérapies pour la maladie métastatique, en termes :

- de survie sans progression avec une différence ponctuelle en médiane de +1,5 mois et un HR = 0,661, IC_{95%} = [0,529 ; 0,826] ;
- de survie globale avec une différence ponctuelle en médiane de +3,2 mois et un HR = 0,789, IC_{95%} = [0,646 ; 0,964] ;
- du taux de réponse objective avec un OR = 1,625, IC_{95%} = [1,034 ; 2,555] ;
- d'amélioration partielle de la qualité de vie portant sur le délai de détérioration de l'état de santé globale et de la fatigue mais sans amélioration des douleurs ;

et malgré :

- un profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 74 % (60% dans le groupe mono-chimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie) ;
- par ailleurs, le plan de gestion de risque retient notamment comme risques importants identifiés les infections graves secondaires à une neutropénie et la diarrhée sévère ;

la Commission considère que TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

Population cible

La population cible est estimée à entre 1 460 et 2 387 patients par an.

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 | 12 |
| 3. Synthèse des données | 12 |
| 3.1 Données disponibles | 12 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 12 |
| 3.2.1 Etude TROPiCS-02 | 12 |
| 3.3 Profil de tolérance | 18 |
| 3.3.1 Etude TROPiCS-02 | 18 |
| 3.3.2 Données issues du PSUR | 19 |
| 3.3.3 Données issues du PGR | 19 |
| 3.4 Données d'utilisation | 19 |
| 3.4.1 Données issues de l'accès précoce | 19 |
| 3.5 Modification du parcours de soins | 20 |
| 3.6 Programme d'études | 20 |
| 4. Discussion | 20 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 21 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 21 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 22 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 22 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 23 |
| 5.5 Population cible | 23 |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission | 24 |

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 – Décembre 2023

1. Contexte

| | |
|--|--|
| Résumé du motif d'évaluation | Extension d'indication |
| DCI (code ATC) Présentations concernées | sacituzumab govitecan (L01FX17) TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 550 852 5 6) |
| Liste concernée | Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | GILEAD SCIENCES |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie » |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication le 26/07/2023 dans l'indication : « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie » AMM associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 2.0). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non |
| Conditions et statuts | Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – ATU nominative (04/11/2020) / Accès compassionnel (01/07/2021) : 123 patients inclus dans le « traitement des patients présentant un cancer du sein triple négatif métastatique notamment ayant précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement en situation avancée ou métastatique (dont un anti-PARP si présence d'une mutation germinale BRCA1/2) et un taxane (en situation néo-adjuvante, adjuvante ou avancée) sauf si inéligible à ce type de traitement ». – Accès précoce pré-AMM (01/09/2021) dans l'indication : « traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémique ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé ». Cet accès précoce a été renouvelé une 2 ^{ème} fois par le collège de la HAS le 20/07/2023. – Accès précoce pré-AMM (23/02/2023) dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein |

| | |
|--|---|
| | RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ». |
| Posologie dans l'indication évaluée | La dose recommandée de sacituzumab govitecan est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'un anticorps-conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) |
| Mécanisme d'action | Le sacituzumab govitecan se lie aux cellules cancéreuses exprimant Trop-2 puis est internalisé avec la libération subséquente de SN-38 par un agent de liaison hydrolysable. Le SN-38 interagit avec la topoisomérase I et empêche la religation des coupures simple brin induite par la topoisomérase I. Les lésions de l'ADN qui en résultent entraînent l'apoptose et la mort cellulaire. |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est en cours d'évaluation dans cette indication en Espagne, Pays Bas, Royaume-Uni, Belgique et Allemagne.</p> <p>Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 03/02/2023 à la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication : « <i>Unresectable locally advanced or metastatic hormone receptor (HR)positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative (IHC 0, IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received endocrine-based therapy and at least two additional systemic therapies in the metastatic setting.</i> ».</p> <p>L'indication est considérée comme superposable.</p> |
| Autres indications de l'AMM | Pour rappel, TRODELVY (sacituzumab govitecan) est également indiqué : « En monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie ». |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>Pour rappel, la CT a déjà évalué TRODELVY (sacituzumab govitecan) le 06/04/2022 dans l'indication suivante « <i>en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie</i> » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie.</p> <p>TRODELVY (sacituzumab govitecan) bénéficie d'une autorisation d'accès précoce dans cette même indication, octroyée par le collège de la HAS le 2 septembre 2021 et renouvelée une deuxième fois par le collège de la HAS le 20 juillet 2023.</p> <p>TRODELVY (sacituzumab govitecan) bénéficie également d'une autorisation d'accès précoce octroyée par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 23/02/2023 dans l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».</p> |
| Evaluation par la Commission | <p>– Calendrier d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 20 décembre 2023. |

- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du sein apparaît à 85 % dans les cellules qui tapissent les canaux et à 15 % dans les cellules des lobules situés dans le tissu glandulaire du sein. Au départ, une tumeur cancéreuse reste dans le canal ou lobule d'origine (« in situ »), sans généralement provoquer aucun symptôme et en étant peu susceptible de se propager (métastase)¹.

Au fil du temps, ce cancer in situ (de stade 0) peut progresser et envahir les tissus mammaires voisins (cancer du sein infiltrant ou invasif), puis se propager dans les ganglions lymphatiques à proximité (métastase régionale) ou dans d'autres organes du corps (métastase distante). Le cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique (stade III et IV) est défini comme une maladie avancée au 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

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein RH+/HER2- reste incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patientes².

Épidémiologie

En France, il s'agit du cancer le plus fréquent chez les femmes avec 61 214 cas estimés en 2023³. Cette incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Le cancer du sein représentait 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Un pour cent des cancers du sein survient chez l'homme⁴. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme.

Les tumeurs RH+/HER2-, constituent le principal sous-groupe parmi les cancers du sein et représenteraient environ 60 à 70% des cas⁵. Le pronostic des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique reste sombre, avec une médiane de survie globale comprise entre 2,5 et 4 ans⁶. Le taux de survie globale des cancers du sein métastatique ou localement avancé à 5 ans est de l'ordre de 38%⁷.

¹ OMS. Cancer du sein. 26 mars 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

² Anders, Carey K., Rebecca Johnson, Jennifer Litton, Marianne Phillips, et Archie Bleyer. « Breast Cancer before Age 40 Years ». *Seminars in Oncology* 36, no 3 (juin 2009): 237-49.

³ InCA. Panorama des cancers en France. Edition 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023>

⁴ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur PIQRAY (2021). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3233066/fr/piqray-20012021-avis-ct18871

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de PIQRAY (alpelisib) en date du 20/01/2021

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend notamment des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

Selon les recommandations internationales^{7,8,9} et nationales^{10,11,12}, la prise en charge du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique se définit par une 1^{ère} ligne de traitement reposant 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). L'hormonothérapie seule peut être recommandée chez certains patients, notamment les patients avec des comorbidités. 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 deuxième ligne de traitement du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, dépend notamment de la présence ou de l'absence de mutation BRCA1/2, du type de traitement reçu antérieurement, de l'agressivité du cancer et du profil de toxicité. Après la 1^{ère} ligne d'hormonothérapie, la séquence optimale de traitement n'est actuellement pas consensuelle, du fait de l'absence de données suffisamment robustes :

- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) sont recommandés en première intention (olaparib ou talazoparib).
- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) sans mutation BRCA1/2, une deuxième ligne d'hormonothérapie est recommandée : le fulvestrant seul, l'évérolimus en association à l'exémestane ou au fulvestrant ou une hormonothérapie associée ou non à inhibiteur de CDK 4/6. Les chimiothérapies (capecitabine, paclitaxel, doxorubicine) sont des alternatives thérapeutiques à considérer en cas d'échec à une 1^{ère} ligne de traitement par hormonothérapie associée aux inhibiteurs CDK 4/6, notamment en cas de rechute dans les 6 mois.

Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation PI3K, la Commission a octroyé un SMR insuffisant pour la spécialité PIQRAY (alpelisib) dans son avis du 20 janvier 2021⁵, dans l'indication : « en association au fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, ayant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie. »

Les anticorps conjugués (trastuzumab deruxtecan et sacituzumab govitecan) sont également recommandés en cas de progression après une association d'une hormonothérapie +/- un inhibiteur de CDK 4/6. Selon les dernières recommandations de l'ESMO⁹, le trastuzumab deruxtecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2-faible après au moins une ligne de chimiothérapie. Le sacituzumab govitecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2 négatif (HER2 de l'ancienne classification

⁷ Gennari, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 32, 1475–1495 (2021).

⁸ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 4.2023. (2023).

⁹ G Curigliano et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.1. Mai 2023. Disponible sur : <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>

¹⁰ Bachelot T et al. Référentiels du cancer du sein du Réseau régional de cancérologie ONCO-AURA. (2021).

¹¹ Réseau régional de cancérologie du Grand Est. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein. (2019).

¹² Cottu, P., Delaloge, S. & Gligorov, J. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. (2021).

correspondant à HER2-0 ou HER2-faible) après au moins deux lignes de chimiothérapie. Selon les dernières recommandations NCCN⁸, chez les patients RH+ / HER2-négative avec atteinte viscérale ou en échec à l'hormonothérapie, le trastuzumab deruxtecan est l'option de deuxième ligne privilégiée pour les patients atteints d'une maladie HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH négatif). Le sacituzumab govitecan est également une option thérapeutique chez les patients RH+/HER2-négatif (HER2-0 ou HER2-faible) après un traitement antérieur par hormonothérapie, inhibiteur de CDK4/6 et au moins deux lignes de chimiothérapie, comprenant un taxane et dont au moins une a été administrée au stade métastatique.

La spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) a été évaluée par la Commission de la Transparence le 24 mai 2023 dans l'indication : « 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 ». Un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie ont été octroyés.

Le collège de la HAS a octroyé le 23 février 2023 une autorisation d'accès précoce pré-AMM à la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan), dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».

En cas d'échec de la deuxième ligne de traitement, la prise en charge est également fondée 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, et sels de platines sont des options. D'autres options telles que les polychimiothérapies sont également considérées chez les patients pour lesquels une réponse rapide est nécessaire en raison d'une défaillance multiviscérale imminente.

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

L'identification des alternatives a été faite dans le périmètre de l'AMM. Les alternatives de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au préalable une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade métastatique.

→ Traitements médicamenteux

A ce jour, aucun médicament ne dispose d'un libellé d'AMM spécifique chez les patients ayant reçu au préalable une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade métastatique. Cependant, selon les recommandations de prise en charge du cancer du sein^{7,8,10,11,12}, les chimiothérapies sont utilisées dans cette population. La spécialité ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) est également recommandée à ce stade de la maladie mais uniquement pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-).

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 |
|--|--|------------------------------|-----------|--|
| Anthracyclines | | | | |
| ADRIBLASTINE (doxorubicine) Pfizer | Carcinomes du sein. | ND | Important | ND |
| Génériques d'ADRIBLASTINE Accord Healthcare France, Arrow | | NA | Important | ASMR V par rapport à l'ADRIBLASTINE® |
| CAELYX (doxorubicine liposomale pé-gylée) Baxter SAS | En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. | 25/05/2016 (réévaluation) | NA | ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| FARMORUBICINE (épirubicine) Pfizer | Carcinomes mammaires. | 1990 (inscription) | ND | ND |
| Génériques du FARMORUBICINE Accord Healthcare France, Arrow, Medac, Mylan, Teva | | NA | Important | ASMR V par rapport au FARMORUBICINE® |
| Taxanes | | | | |
| TAXOTERE (docetaxel) Sanofi-Aventis | En association à la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection. | ND | ND | ND |
| Génériques de TAXOTERE Accord Healthcare France, Amring, Arrow, Fresenius, Pfizer | | NA | Important | ASMR V par rapport au TAXOTERE® |

| | | | | |
|--|---|----|-----------|------------------------------|
| TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb | En monothérapie pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline. En association avec une anthracycline chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique auxquelles un traitement par anthracycline convient. | ND | ND | ND |
| Génériques de TAXOL Accord Healthcare France, Arrow, Fresenius, Mylan, Pfizer, Sandoz, Teva | | NA | Important | ASMR V par rapport au TAXOL® |

Autres agents antinéoplasiques

| | | | | |
|--|---|-----------------------------|-----------|---|
| XELODA (capécitabine) Roche | En association avec le docétaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. | 19/02/2003 (inscription) | Important | ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle |
| Génériques de XELODA Accord Healthcare France, Arrow, Biogaran, EG Labo, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva | En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée. | NA | ND | ND |
| ENDOXAN (cyclophosphamide) Baxter SAS | Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires. | 15/02/2006 (inscription) | Important | ND |
| Génériques de ENDOXAN Reddy Pharma SAS, Sandoz | | NA | Important | ASMR V par rapport à ENDOXAN® |
| GEMZAR (gemcitabine) Lilly France S.A. | La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée. | 10/11/2004 (inscription) | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| Génériques de GEMZAR Accord Healthcare France, Arrow, Pfizer, Fresenius Kabi, Sandoz, Sun Pharmaceutical Industries Europe Bv, Hikma Farmaceutica (Portugal) SA | | NA | Important | ASMR V par rapport à GEMZAR® |

| | | | | |
|---|--|---|-----------|---|
| HALAVEN (éribuline) Eisai | HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. | 23/09/2015 (extension d'indication en 2ème ligne) | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| | | 20/07/2011 (inscription en 3ème ligne et plus) | Important | ASMR IV dans la stratégie thérapeutique |
| NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre | Cancer du sein avancé en monothérapie ou en association avec d'autres agents. | 14/12/2005 et 29/04/2009 (extension d'indication) | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| Génériques de NAVELBINE Accord Healthcare France, Arrow, Pierre Fabre, Sandoz | | NA | Important | ASMR V par rapport à NAVELBINE® |

Anticorps conjugué

| | | | | |
|---|---|--|-----------|--|
| ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) Daiichi Sankyo | 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 | 24/05/2023 (extension d'indication) | Important | ASMR III par rapport à la chimiothérapie |
|---|---|--|-----------|--|

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (chimiothérapies et ENHERTU [trastuzumab déruxtécán]). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) repose sur une étude de phase III (TROPiCS-02), de supériorité, contrôlée versus une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi éribuline, capécitabine, gemcitabine ou vinorelbine), randomisée, en ouvert et en groupes parallèles réalisée chez des patients atteints d'un cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résecable ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane quel que soit le stade et ayant reçu 2 à 4 lignes de chimiothérapie au stade métastatique. L'objectif principal était de démontrer la supériorité du sacituzumab govitecan versus la mono-chimiothérapie sur le critère de survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) selon les critères RECIST 1.1.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude TROPiCS-02

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, dont l'objectif est de démontrer, la supériorité de sacituzumab govitecan par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur en termes de SSP évaluée par un comité indépendant (BICR).

L'analyse principale de la survie sans progression a eu lieu le 03/01/2022, l'analyse principale de la survie globale/taux de réponse globale/qualité de vie a eu lieu le 01/07/2022. Une analyse de suivi a été effectuée le 01/12/2022.

Principaux critères d'inclusion

- un cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) métastatique,
- un cancer réfractaire ou en rechute après au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de chimiothérapie systémique antérieures dans un contexte métastatique. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant pour une maladie à un stade précoce étant considéré comme une chimiothérapie antérieure si le développement de la maladie non résecable, localement avancée ou métastatique est survenue dans les 12 mois suivant le traitement ;
- précédemment reçu au moins 1 taxane, 1 hormonothérapie et 1 inhibiteur de CDK 4/6 quel que soit le stade ;
- ECOG de 0 à 1.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir en fonction du groupe de randomisation :

- **Groupe sacituzumab govitecan (SG)** : 10 mg/kg administré en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (*posologie évaluée dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce*) ;
- **Groupe mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur** :
- **éribuline** : 1,23 mg/m² (pour les centres européens) ou 1,4 mg/m² (pour les centres américains) administrée en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (*posologie de l'AMM*) ;
- **capécitabine** : 1 000-1 250 mg/m² administrée par voie orale 2 fois par jour pendant les 14 premiers jours de chaque cycle de 21 jours (*posologie de l'AMM*) ;
- **gemcitabine** : 800-1 200 mg/m² administrée en perfusion IV aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours (*posologie de l'AMM*) ;
- **vinorelbine** : 25 mg/m² administrée en perfusion IV une fois par semaine (*posologie de l'AMM*).

La randomisation (1 : 1) a été stratifiée selon les critères suivants :

- le nombre de lignes de chimiothérapie antérieures (2 lignes / 3-4 lignes),
- la présence de métastases viscérales (oui / non)
- un antécédent de traitement par hormonothérapie au stade métastatique pendant au moins 6 mois (oui / non).

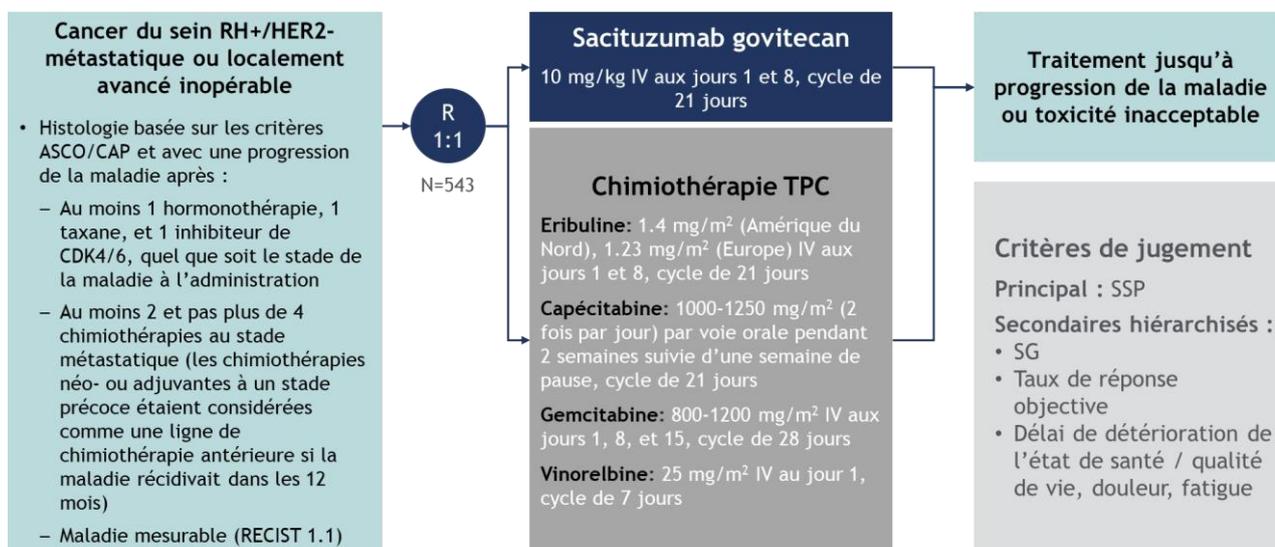


Figure 1. Schéma de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)

IV : Intraveineux.

Critère de jugements

Le critère de jugement principal a été la **survie sans progression (SSP)** définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation de la progression de la maladie ou du décès du patient toutes causes confondues, évaluée par le BICR selon les critères RECIST 1.1, dans la population en intention de traiter (ITT). A noter, les patients ayant reçu un nouveau traitement anticancéreux, avant une progression de la maladie ou le décès, étaient censurés à la date de la dernière évaluation radiographique de la maladie avant l'administration d'un nouveau traitement anticancéreux.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

- la **survie globale** (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient toutes causes confondues ;
- le **taux de réponse objective** (ORR), évalué par le BICR, défini comme la proportion de patients ayant connu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) pendant le traitement et confirmée au moins 4 semaines après la réponse initiale selon les critères RECIST 1.1 ;
- le **délai de détérioration des domaines état de santé général / de la qualité de vie, douleur et fatigue** évalués par le questionnaire EORTC QLQ-C30¹³.

Gestion du risque α

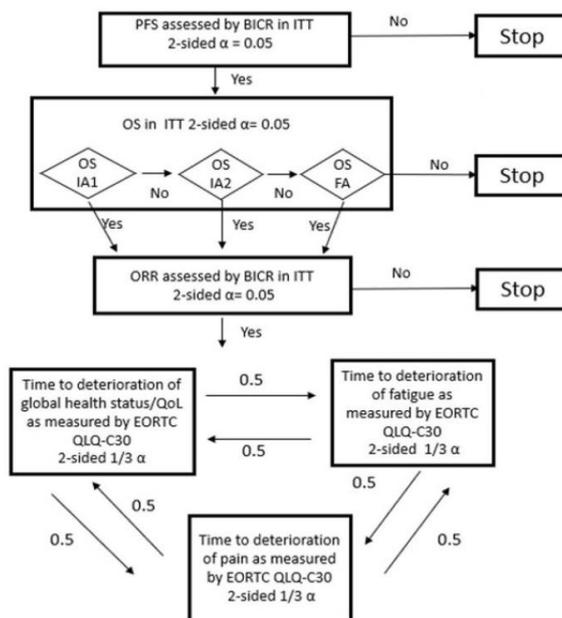


Figure 2. Séquence hiérarchique de l'étude TROPiCS-02

- Multiplicité des critères

Le taux d'erreur de type I global pour l'étude est contrôlé à un risque alpha bilatéral de 0,05.

Le critère de jugement principal de SSP a été testé avec un risque α bilatéral de 0,05.

Pour les trois autres critères de jugements, une analyse séquentielle hiérarchique a été mise en place. En cas de non-significativité de l'un d'entre eux, l'analyse était interrompue. Ces critères ont été testés avec un risque α bilatéral de 0,05 dans l'ordre suivant :

- SG : 3 analyses étaient prévues au protocole dont 2 analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale (AF) ;
- ORR ;

¹³ EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item*) : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible. Le délai de détérioration de l'état de santé général / de la qualité de vie, de la douleur et de la fatigue était défini comme le délai entre la randomisation et la date de détérioration du score d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence pour chacune des échelles (variation cliniquement pertinente) ou la date du décès (toutes causes confondues).

- Qualité de vie : délai de détérioration de l'état de santé général / qualité de vie, de la fatigue et de la douleur.

Ce troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé, le délai de détérioration de l'état de santé général / qualité de vie, de la fatigue et de la douleur, a été testé selon l'approche graphique de Maurer et Bretz afin de contrôler la multiplicité, du fait des 3 dimensions du questionnaire. Selon cette approche, les hypothèses peuvent être testées plusieurs fois, et lorsqu'une hypothèse nulle est rejetée, le risque alpha est réalloué au test des autres hypothèses. Une approche de Bonferroni a été utilisée pour contrôler le risque alpha bilatéral de 0,05 pour les 3 tests d'hypothèse, correspondant à un seuil de significativité de chacune des 3 dimensions du délai de détérioration égal à $\alpha/3$.

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

- Analyse intermédiaire de la SG

Afin de maintenir un risque α de 0,05, la méthode de Lan-DeMets (par approximation de l'approche de Pocock) a été utilisée pour les trois analyses de SG prévues au protocole (AI1, AI2 et AF) :

- Si 62 % des événements de SG (272/438) étaient survenus lors de l'analyse ayant comparé le groupe sacituzumab govitecan versus mono-chimiothérapie à la date de l'AI1 ;
- En cas de non-significativité de l'AI1 et si 80 % des événements de SG (350/438) étaient survenus lors de l'analyse ayant comparé le groupe sacituzumab govitecan versus mono-chimiothérapie à la date de l'AI2 ;
- En cas de non-significativité de l'AI2, le seuil de significativité bilatéral appliqué pour l'AF de la SG était calculé en fonction des seuils de significativité précédemment utilisés.

Les AI1, AI2 et AF de la SG devaient cependant être basées sur le nombre réel d'événements de SG observés aux dates des analyses, et les seuils de significativité devaient être ajustés en conséquence selon la méthode de Lan-DeMets.

Population de l'étude

Le premier patient a été inclus le 08/05/2019 et le dernier le 05/04/2021.

Au total, 543 patients ont été randomisés : 272 patients dans le groupe sacituzumab govitecan et 271 patients dans le groupe mono-chimiothérapie.

La majorité des patients inclus était des femmes (99 %), l'âge médian (min – max) était de 56 ans (27 – 86 ans) et le score ECOG était de 0 (45 %) ou 1 (55 %).

La majorité des patients inclus avait un cancer du sein au stade métastatique à l'inclusion (97 %), un statut HER2 négatif à l'inclusion (> 99 %) et un statut RH ER+ et / ou PgR + à l'inclusion (99 %). Le statut de mutation BRCA 1 / BRCA 2 à l'inclusion était négatif chez 41 % des patients et manquant chez 53 % des patients. La majorité des patients inclus avaient des métastases viscérales (95%).

Le nombre médian (min – max) de traitements systémiques antérieurs était de 7 (3 -17). L'ensemble des patients avaient reçu un inhibiteur CDK 4/6 dont une majorité pendant ≤ 12 mois (60 %). Une chimiothérapie dans un cadre néo/adjuvant avait été administrée chez 66 % des patients. Un inhibiteur de PARP (olaparib ou talazoparib) avait été administré chez 6 % des patients. La majorité des patients avaient reçu une hormonothérapie au stade métastatique pendant au moins 6 mois (86 %). Le nombre médian (min – max) de chimiothérapies antérieures au stade métastatique était de 3 (0 – 8). Les critères d'inclusions stipulaient que les patients devaient être réfractaire ou en rechute après au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de chimiothérapies systémiques antérieures. Cependant, 6 patients du groupe SG et

2 patients du groupe mono-chimiothérapie ont reçu ≥ 5 chimiothérapies antérieures au stade métastatique.

La meilleure réponse au dernier traitement avant l'inclusion dans l'étude était :

- une réponse complète chez <1 % des patients du groupe SG et mono-chimiothérapie;
- une réponse partielle chez 11 % des patients du groupe SG et chez 8 % des patients du groupe mono-chimiothérapie;
- une stabilité de la maladie chez 25 % des patients du groupe SG et chez 17 % des patients du groupe mono-chimiothérapie;
- une progression de la maladie chez 42 % des patients du groupe SG et chez 47 % des patients du groupe mono-chimiothérapie;
- non reportée/non disponible ou non applicable ou manquante chez 22 % des patients du groupe SG et chez 28 % des patients du groupe mono-chimiothérapie.

Le délai médian (min – max) entre la dernière progression de la maladie et la randomisation était de 0,9 mois (0,1 – 11,7 mois).

Dans le groupe mono-chimiothérapie, l'éribuline a été administré chez la majorité des patients (48 % des patients). Les autres mono-chimiothérapies administrées ont été la vinorelbine chez 23 % des patients, la gemcitabine chez 21 % des patients et la capécitabine chez 8 % des patients. Dans le groupe mono-chimiothérapie, 3 patients ont reçu une chimiothérapie déjà reçue avant inclusion (2 patients avaient déjà reçu de la capécitabine et 1 patient de la vinorelbine).

Résultats sur le critère de jugement principal

L'extraction des données pour l'analyse principale de la SSP a été effectuée le 03/01/2022. La durée de suivi médian (min - max) était de 11,25 mois (0,03 – 27,93 mois) dans le groupe SG et 9,79 mois (0,03 – 25,30 mois) dans le groupe mono-chimiothérapie.

Le sacituzumab govitecan a démontré sa supériorité par rapport à la mono-chimiothérapie sur la survie sans progression évaluée par un BICR (critère de jugement principal), dans la population ITT: HR = 0,661, IC_{95%} = [0,529 ; 0,826] ; p = 0,0003). La médiane de SSP était de 5,5 mois (IC_{95%} [4,2 ; 7,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,0 mois (IC_{95%} [3,1 ; 4,4]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 1,5 mois.

Une analyse de sensibilité de la SSP a été réalisée en ne censurant pas les patients ayant initié un nouveau traitement anticancéreux ou ayant manqué une visite d'évaluation avant progression ou décès. Les résultats étaient cohérents avec l'analyse principale : médiane de 5,7 mois (IC_{95%} [4,6 ; 7,3]) dans le groupe sacituzumab govitecan et 4,3 mois (IC_{95%} [3,7 ; 5,3]) dans le groupe mono-chimiothérapie (HR : 0,738 ; IC_{95%} [0,606 ; 0,900]).

Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés dans les autres analyses de sensibilité.

Deux autres analyses ont été effectuées : lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SG (extraction de la base du 01/07/2022) et une analyse de suivi (extraction de la base du 01/12/2022). Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés durant ces analyses.

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

Lors de l'analyse principale de la SSP, soit l'extraction des données du 03/01/2022, l'analyse de la SG a été statistiquement non significative et par conséquent, l'analyse hiérarchisée a été interrompue. Cette analyse correspondait à la 1^{ère} analyse intermédiaire de la SG.

Lors de la 2ème analyse intermédiaire de la SG, soit l'extraction des données du 01/07/2022, l'ORR et la qualité de vie ont également été testés, comme prévu au protocole. La durée de suivi médian (min - max) était de 13,80 mois (0,03 – 35,48 mois) dans le groupe SG et de 10,68 mois (0,03 – 33,15 mois) dans le groupe mono-chimiothérapie.

Le sacituzumab govitecan a démontré sa supériorité par rapport à la mono-chimiothérapie, dans la population ITT, sur :

- la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : HR = 0,789, IC_{95%} = [0,646 ; 0,964] ; p = 0,02000. La médiane de SG a été de 14,4 mois (IC_{95%} [13,0 ; 15,7]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 11,2 mois (IC_{95%} [10,1 ; 12,7]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu en médiane de 3,2 mois.
- le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 1,625, IC_{95%} = [1,034 ; 2,555], p = 0,0348.

Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés dans les analyses de sensibilité et lors de l'analyse de suivi (extraction de la base du 01/12/2022).

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et par conséquent, ne sont pas présentés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TROPiCS-02 à l'aide d'un questionnaire spécifique du cancer l'EORTC QLQ-C30. Trois dimensions ont été analysées en tant que critère secondaire hiérarchisé a priori : l'état de santé globale / qualité de vie, la fatigue et la douleur selon le questionnaire EORTC QLQ-C30. Ces critères ont été analysés avec une analyse de survie, par le délai jusqu'à la détérioration. Ce délai était défini comme le délai entre la randomisation et la date de détérioration du score d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence pour chacune des échelles ou la date du décès (toutes causes confondues).

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie et le délai de détérioration de la fatigue :

- la médiane du délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie était de 4,3 mois (IC_{95%} [3,1 ; 5,7]) dans le groupe SG et de 3,0 mois (IC_{95%} [2,2 ; 3,9]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain en médiane de +1,3 mois (HR = 0,751 ; IC_{95%} [0,612 ; 0,922] ; p = 0,0059).
- la médiane du délai de détérioration de la fatigue était de 2,2 mois (IC_{95%} [1,6 ; 2,8]) dans le groupe SG et de 1,4 mois (IC_{95%} [1,1 ; 1,9]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain en médiane de +0,8 mois (HR = 0,732 ; IC_{95%} [0,598 ; 0,894] ; p = 0,0021).

Aucune différence significative n'a été démontrée sur le délai de détérioration de la douleur.

Malgré la hiérarchisation du critère qualité de vie, la portée de ces résultats doit être interprétée en prenant en compte les points suivants :

- le choix d'un seuil de 10 points pour qualifier la détérioration de la qualité de vie, de la douleur, ou de la fatigue, n'a pas été justifié dans le protocole, et sa pertinence clinique n'est pas formellement assurée ;
- l'utilisation d'une analyse de survie (temps jusqu'à la survenue d'un événement) implique :
 - la binarisation de variables initialement quantitatives (scores de 0 à 100) en un critère de survenue ou non d'un événement selon un seuil prédéfini (présence d'une détérioration d'au

minimum 10 points), là ou une analyse de l'évolution moyenne des scores selon des méthodes adaptées aux variables quantitative aurait pu être menée;

- le caractère définitif de l'événement détérioration de la qualité de vie, de la fatigue, ou de la douleur, dans l'estimation des courbes de survie (si un sujet subit l'événement « dégradation d'au moins 10 points », alors il est définitivement censuré), alors que cet événement n'est pas de nature irréversible (une amélioration est possible après dégradation) ;
- l'absence de possibilité d'une mise en évidence d'une l'évolution « positive » de la qualité de vie, de la fatigue, ou de la douleur, puisque ces dernières n'étaient ainsi considérées dans les analyses statistiques que comme pouvant se dégrader (survenue de l'événement d'intérêt) ou se maintenir (absence de survenue de l'évènement d'intérêt) au cours de l'analyse.

Des analyses exploratoires ont également été réalisées avec le questionnaire générique EQ-5D-5L et le questionnaire PRO-CTCAE. Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude TROPiCS-02

A l'extraction de la base du 01/12/2022, les patients inclus dans la population de tolérance (patients ayant reçu les traitements de l'étude) ont été suivis au cours de l'étude pendant un délai médian de 14,39 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 10,97 mois dans le groupe mono-chimiothérapie.

La durée totale médiane du traitement (min – max) était de 4,11 mois (0,03 – 35,42 mois) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 2,33 mois (0,03 – 22,31 mois) dans le groupe mono-chimiothérapie.

Au total, 100 % des patients du groupe sacituzumab govitecan et 96 % des patients du groupe mono-chimiothérapie ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment signalés dans le groupe sacituzumab govitecan ont été la neutropénie (71 %), la diarrhée (62 %) et les nausées (59 %). Dans le groupe mono-chimiothérapie, les EI les plus fréquemment signalés ont été la neutropénie (55 %), les nausées (35 %) et la fatigue (33 %).

Des EI de grades ≥ 3 ont été observés chez 74 % des patients du sacituzumab govitecan et chez 60 % du groupe mono-chimiothérapie. Les plus fréquemment signalés dans le groupe sacituzumab govitecan ont été la neutropénie (52 %), la diarrhée (10 %) et la leucopénie (9 %). Dans le groupe mono-chimiothérapie, les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment signalés ont été la neutropénie (39 %), la leucopénie (6 %), la neutropénie fébrile et la dyspnée (4 % chacun).

La proportion de patients ayant eu des EI grave (EIG) a été de 28 % dans le groupe sacituzumab govitecan et de 19 % dans le groupe mono-chimiothérapie. Les EIG les plus fréquents dans le groupe sacituzumab govitecan ont été la diarrhée (5 %), la neutropénie fébrile (4 %) et la neutropénie (3 %). Dans le groupe mono-chimiothérapie, les EIG les plus fréquemment signalés ont été la neutropénie fébrile (4 %), la pneumonie et les nausées (2 % chacun) et la dyspnée (>2 %).

La proportion de patients ayant eu des EI qui ont entraîné l'arrêt du traitement a été de 6 % dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4 % dans le groupe mono-chimiothérapie.

Au total, 211 décès sont survenus dans le groupe sacituzumab govitecan et 205 décès dans le groupe mono-chimiothérapie. La majorité des décès ont été attribués par l'investigateur (étude en ouvert) à la progression de la maladie : 72 % dans le groupe sacituzumab govitecan et 73 % dans le groupe mono-chimiothérapie.

La proportion d'EI ayant entraîné le décès a été de 2 % (6/268 patients) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 0 % dans le groupe mono-chimiothérapie.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Evénements indésirables d'intérêt particulier - population de tolérance

| | Groupe sacituzumab govitecan N=268 n (%) | | Groupe mono-chimiothérapie N=249 n (%) | |
|-----------------------|--|--------------|--|-------------|
| | Tous grades | Grade 3-4 | Tous grades | Grade 3-4 |
| Diarrhée | 166 (61,9 %) | 27 (10,1 %) | 57 (22,9 %) | 3 (1,2 %) |
| Neutropénie | 195 (72,8 %) | 149 (55,6 %) | 138 (55,4 %) | 99 (39,7 %) |
| Neutropénie fébrile | 16 (6,0 %) | 16 (6,0 %) | 11 (4,4 %) | 11 (4,4 %) |
| Infections | 101 (37,7 %) | 23 (8,6 %) | 67 (26,9 %) | 12 (4,8 %) |
| Neuropathie | 44 (16,4 %) | 7 (2,6 %) | 62 (24,9 %) | 9 (3,6 %) |
| Hypersensibilité | 71 (26,5 %) | 4 (1,5 %) | 48 (19,3 %) | 2 (0,8 %) |
| Évènement pulmonaire* | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 2 (0,8 %) | 1 (0,4 %) |

*Correspond à une maladie pulmonaire interstitielle

3.3.2 Données issues du PSUR

Le sacituzumab govitecan est commercialisé depuis le 22 avril 2020, dans le traitement du cancer du sein triple négatif. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 21 avril 2023 à TRODELVY (sacituzumab govitecan) était d'environ 21 964 patients. Durant le dernier rapport (couvrant la période du 22 octobre 2022 au 21 avril 2023), aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de TRODELVY (sacituzumab govitecan) (version 2.0, 14/01/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | Infections graves secondaires à une neutropénie Diarrhée sévère Hypersensibilité |
| Risques importants potentiels | Toxicité embryofœtale |
| Informations manquantes | Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère Immunogénicité |

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Données issues de l'accès précoce

En France, TRODELVY (sacituzumab govitecan) fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM octroyé par le collège de la HAS le 23/02/2023 dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non

résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce pré-AMM sur la période du 09/03/2023 au 02/10/2023. Au cours de cette période, 1 110 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 948 patients ont été inclus dans cet accès précoce au regard des critères d'éligibilité du PUT-RD. Au total, 385 (40,6 %) des 948 patients ont été considérés comme exposés au traitement (confirmation d'administration de traitement reçue via des fiches d'initiation ou fiches de suivi).

3.5 Modification du parcours de soins

Le sacituzumab govitecan doit être utilisé uniquement par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse, et non en injection ou bolus intraveineux.

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

Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|--|--|---------------------------|
| GS-US-598-6168 (ASCENT 07) ClinicalTrials.gov NCT05840211 Numéro EudraCT 2022-502593-17 | Etude de phase III, menée en ouvert, randomisée versus TPC (paclitaxel, nab-paclitaxel, ou capécitabine) chez des patients RH+/HER2- (IHC0 ou HER2-faible [IHC 1+, IHC 2+/ISH-]) localement avancé inopérable ou métastatique ayant préalablement reçu une hormonothérapie | Q3 2025 |

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein triple négatif, le carcinome urothélial, le CBNPC, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le carcinome de l'endomètre et le CBPC.

4. Discussion

Au total, TRODELVY (sacituzumab govitecan) a démontré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi éribuline, capécitabine, gemcitabine ou vinorelbine) dans une étude randomisée, en ouvert (TROPiCS-02) menée chez 543 patients adultes atteints de cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH) localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane, et ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 chimiothérapies pour la maladie métastatique :

- la survie sans progression (critère de jugement principal) : HR = 0,661, IC_{95%} = [0,529 ; 0,826] ; p = 0,0003). La médiane de SSP était de 5,5 mois (IC_{95%} [4,2 ; 7,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,0 mois (IC_{95%} [3,1 ; 4,4]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une différence ponctuelle de 1,5 mois.
- la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de la 2ème analyse intermédiaire : HR = 0,789, IC_{95%} = [0,646 ; 0,964] ; p = 0,0223. La médiane de SG était de 14,4 mois (IC_{95%} [13,0 ; 15,7]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 11,2 mois (IC_{95%} [10,1 ;]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une différence ponctuelle de 3,2 mois.
- le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 1,625, IC_{95%} = [1,034 ; 2,555], p = 0,0348.
- le délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie (HR = 0,751 ; IC_{95%} [0,612 ; 0,922] ; p = 0,0059) et de la fatigue (HR = 0,732 ; IC_{95%} [0,598 ; 0,894] ; p = 0,0021) selon le questionnaire EORTC QLQ-C30. Aucune différence significative n'a été démontrée sur le délai de détérioration de la douleur.

Cependant, la portée de ces données est limitée par une transposabilité des résultats non assurée chez des patients non prétraités par 2 lignes de chimiothérapie et également par un profil de tolérance de sacituzumab govitecan marqué par un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 74 % (60% dans le groupe mono-chimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la morbi-mortalité et partiellement sur la qualité de vie.

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 que TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement **de 3^{ème} ligne et plus (après au moins deux traitements systémiques)** du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique.

Compte tenu de l'absence de données comparatives versus ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) indiqué 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, la place de TRODELVY (sacituzumab govitecan) par rapport à ce traitement ne peut être précisée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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 les anthracyclines (doxorubicine, la doxorubicine liposomale pégylée), les taxanes (doxetacel et paclitaxel), la capécitabine, le cyclophosphamide, la gemcitabine, l'éribuline, la vinorelbine.
- ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) indiqué chez les 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. Ce traitement a fait l'objet d'un développement concomitant avec TRODELVY (sacituzumab govitecan) 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 TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important en raison :
 - de la démonstration d'une supériorité du sacituzumab govitecan versus traitement par chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur sur la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse objective et partiellement sur la qualité de vie,
 - du profil de tolérance jugé acceptable malgré un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 74 % (60% dans le groupe monochimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie).
- Il s'agit d'un traitement à administrer en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

→ 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 chez des patients non prétraités par 2 lignes de chimiothérapie;
 - d'un impact partiellement 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 ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200 mg est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200 mg sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'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 ouverte, randomisée, de la supériorité du sacituzumab govitecan par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capécitabine, gemcitabine et vinorelbine) chez des patients adultes atteints de cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane, et ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 chimiothérapies pour la maladie métastatique, en termes :
 - de survie sans progression avec une différence ponctuelle en médiane de +1,5 mois et un HR = 0,661, IC_{95%} = [0,529 ; 0,826] ;
 - de survie globale avec une différence ponctuelle en médiane de +3,2 mois et un HR = ,789, IC_{95%} = [0,646 ; 0,964] ;
 - du taux de réponse objective avec un OR = 1,625, IC_{95%} = [1,034 ; 2,555] ;
 - d'amélioration partielle de la qualité de vie portant sur le délai de détérioration de l'état de santé globale et de la fatigue mais sans amélioration des douleurs.

et malgré :

- un profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 74 % (60% dans le groupe mono-chimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie).
- par ailleurs, le plan de gestion de risque retient comme risques importants identifiés notamment les infections graves secondaires à une neutropénie et la diarrhée sévère.

la Commission considère que TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

5.5 Population cible

La population cible de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le cadre de l'indication AMM concernée correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique.

En France, selon les données épidémiologiques de l'INCa l'incidence du cancer du sein (tous types confondus) est de 61 214 en 2023³. La proportion des patients diagnostiqués à un stade métastatique

d'emblée (de novo) est estimée à 12 %, soient 7 346 patients par an. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10 % à 25 % évolueront vers un stade métastatique¹⁴ soit entre 5 387 et 13 647 patients. Au total, le nombre de nouveaux patients atteints d'un cancer du sein métastatique chaque année en France est estimé entre 12 733 et 20 813 patients par an.

D'après un rapport des données issues de la cohorte ESME fourni par le laboratoire, 60 % des patients atteints d'un cancer du sein au stade métastatique seraient RH+/HER2-, soit entre 7 640 et 12 488 patients.

Parmi ces patients, il est estimé que 41 % reçoivent au moins 3 lignes de traitement au stade métastatique dont 94 % ont reçu une hormonothérapie quel que soit le stade et 57 % ont reçu au moins deux traitements systémiques au stade métastatique, soit au total entre 1 678 et 2 743 patients. De plus, il est estimé que 87 % de ces patients sont éligibles à recevoir une nouvelle ligne de traitement, soit entre 1 460 et 2 387 patients.

La population cible est estimée à entre 1 460 et 2 387 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

¹⁴ HAS. Avis de CT d'ENHERTU en date du 16 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT19098_ENHERTU_PIC_INS_AvisDef_CT19098