

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

trastuzumab déruxtécán

ENHERTU 100 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 15 avril 2026

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab » (en 2^{ème} ligne).

Place dans la stratégie thérapeutique	ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en monothérapie est un traitement de 2^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab. ENHERTU est une option de première intention par rapport aux autres traitements recommandés en 2^{ème} ligne (association ramucirumab et paclitaxel, chimiothérapies cytotoxiques) chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT en monothérapie en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab. La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 1 an sur la base des résultats du rapport final de l'étude DESTINY-Gastric04 (résultats attendus pour janvier 2027) incluant notamment une mise à jour des résultats d'efficacité sur la survie globale à l'issue de la fin de l'étude.
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)	Compte-tenu : – de la démonstration d'une supériorité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) par rapport à l'association ramucirumab + paclitaxel dans une étude (DESTINY-Gastric04), comparative, randomisée, en ouvert, chez des patients

atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER 2 positif non résécable et/ou métastatique, ayant progressé pendant ou après une première ligne de traitement contenant du trastuzumab en termes de :

- survie globale (critère de jugement principal) avec un HR = 0,70, IC_{95%} [0,55 ; 0,90] ; p = 0,0044 (médiane de 14,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd versus 11,4 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX),
- survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère secondaire hiérarchisé) avec un HR = 0,74, IC_{95%} [0,59 ; 0,92] ; p = 0,0074 (médiane de SSP de 6,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd versus 5,6 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX),
- taux de réponse objective évalué par l'investigateur (CJS hiérarchisé) : différence de 15,1% en faveur du groupe expérimental T-DXd (IC_{95%} [6,1 ; 24,2] ; p = 0,0006),

et ce malgré :

- une quantité d'effet jugé modeste sur les critères cliniques évalués,
- le profil de tolérance caractérisé par une toxicité importante principalement marquée par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques et la survenue de pneumopathies interstitielles diffuses (PID)/pneumopathie inflammatoires,
- l'absence d'amélioration démontrée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

la Commission considère qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association ramucirumab + paclitaxel chez l'adulte atteint d'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab (2^{ème} ligne).

Population cible	La population cible est estimée entre 190 et 570 patients par an.
Demande de données	La Commission demande à être destinataire du rapport final de l'étude DESTINY-Gastric04 (résultats attendus pour janvier 2027) incluant notamment une mise à jour des résultats d'efficacité sur la survie globale à l'issue de la fin de l'étude. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 1 an à compter de la date de cet avis.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle	11
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1 Etude DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)	14
3.3 Profil de tolérance	21
3.3.1 Etude DESTINY-Gastric04	21
3.3.2 Données issues du PSUR	23
3.3.3 Données issues du PGR	24
3.4 Synthèse des données d'utilisation	24
3.5 Modification du parcours de soins	25
3.6 Programme d'études	25
4. Discussion	25
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	27
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	30

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 – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription dans une extension d'indication d'AMM suivante : « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab ». Cette indication a été autorisée dans le cadre d'une AMM conditionnelle le 12/12/2022 et a déjà fait l'objet d'un avis de la Commission le 24/05/2023¹ : – Avis favorable au remboursement uniquement « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab », à savoir en 3^{ème} ligne et plus, avec un SMR important et une ASMR IV. – Avis défavorable au remboursement dans les autres situations, à savoir en 2^{ème} ligne, avec par conséquent un SMR insuffisant. Pour cette indication, l'AMM conditionnelle était assortie des conditions suivantes : pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude DS-8201-A-U306 (DESTINY-Gastric04), une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert, à deux bras d'Enherthu dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2-positif métastatique et/ou non résécable chez des patients dont la maladie a progressé pendant ou après une ligne de traitement comportant le trastuzumab. Dans son avis du 24/05/2023, la CT avait également fait part de sa volonté d'être destinataire des résultats de l'étude de phase III DESTINY-Gastric04 (2^{ème} ligne). Suite au dépôt à l'EMA des résultats de cette étude, la conditionnalité de l'AMM pour cette indication a été levée et le laboratoire souhaite (objet de cet avis) que la Commission évalue de nouveau ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab » (en 2^{ème} ligne). A noter qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) s'est vu octroyé une autorisation d'accès précoce post-AMM dans ce même périmètre en date du 05/02/2026.²

¹ HAS. Avis de la CT du 24/05/2023 concernant ENHERTU. 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - ENHERTU \(trastuzumab déruxtécán\) - Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique \(JOG\)](#)

² HAS. Décision n° 2026.0024/DC/SEM du 5 février 2026 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécán). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - ENHERTU \(trastuzumab déruxtécán\) - Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique](#)

Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab ». Périmètre de l'indication concerné par la demande : la demande d'inscription concerne uniquement « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab » (en 2^{ème} ligne).
DCI (code ATC)	trastuzumab déruxtécán (L01FD04)
Présentations concernées	ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon(s) 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)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18 janvier 2021, AMM initiale : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 » Date des rectificatifs et teneur : – 11 juillet 2022, extension d'indication entraînant une reformulation du libellé de l'indication initiale : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 » – 12 décembre 2022, extension d'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab » – 23 janvier 2023, extension d'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 » – 18 octobre 2023, extension d'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé avec mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2) nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie » – 31 mars 2025, extension d'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein non résécable ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs (RH+), HER2-faible ou HER2-ultrafaible ayant reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique et qui ne sont pas éligibles à une hormonothérapie en ligne de traitement suivante » – 21 novembre 2025, renouvellement de l'AMM et résultats finaux d'efficacité et de sécurité de l'étude DS-8201-A-U306 (DESTINY-

	Gastric04) inclus dans les rubriques 4.8 « Effets indésirables » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP. Spécificités : – AMM conditionnelle soumise aux conditions figurant à l'annexe II de l'AMM : Pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'ENHERTU dans le traitement des patients adultes présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé avec mutation activatrice d'HER2 (ERBB2) et ayant besoin d'un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie, le laboratoire DAIICHI SANKYO doit soumettre les résultats de l'étude DESTINY-Lung04, une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du trastuzumab déruxtécán en traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique non résecable avec mutations d'HER2 dans l'exon 19 ou 20. – PGR européen 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 à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 6,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Le débit de perfusion doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient présente des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.8 du RCP). Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de réactions sévères à la perfusion. La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par ENHERTU, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement conformément aux recommandations présentées dans les tableaux 1 et 2 du RCP. La dose ne doit pas être ré-augmentée après qu'une réduction de dose a été effectuée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antinéoplasique, inhibiteur d'HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain).
Mécanisme d'action	ENHERTU, trastuzumab déruxtécán, est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2. L'anticorps est une IgG1 anti-HER2 humanisée couplée au déruxtécán (DXd), un inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison tétrapeptidique clivable. L'anticorps conjugué est stable dans le plasma. La fonction de la composante anticorps est de se lier aux récepteurs HER2 exprimés à la surface de certaines cellules tumorales. Après la liaison, le complexe trastuzumab déruxtécán est alors internalisé et l'agent de liaison est clivé dans la cellule par des enzymes lysosomales dont l'expression est régulée positivement dans les cellules cancéreuses. Une fois libéré, le DXd qui

	diffuse à travers la membrane provoque des lésions de l'ADN et la mort cellulaire par apoptose. Le DXd, un dérivé de l'exatécán, est environ 10 fois plus puissant que le SN-38, le métabolite actif de l'irinotécán. Des études in vitro indiquent que la composante anticorps du trastuzumab déruxtécán, qui possède la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, se lie également au récepteur FcγRIIIa et à la fraction C1q du complément. L'anticorps induit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dans les cellules humaines de cancer du sein qui surexpriment HER2. En outre, l'anticorps inhibe la signalisation par la voie phosphatidyl-inositol-3 kinase (PI3-K) dans les cellules humaines de cancer du sein qui surexpriment HER2.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux Etats-Unis, ENHERTU dispose depuis le 15 janvier 2021 d'une AMM dans l'indication : « <i>adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen</i> », superposable au libellé de l'indication de l'AMM européenne. Cette AMM a été octroyée sur la base des résultats de l'étude DESTINY-Gastric01 (NCT03329690), déjà évaluée par la CT (avis du 24 mai 2023) et les résultats de l'étude DESTINY-Gastric04 ne seront pas déposés à la FDA. Au Canada, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dispose depuis le 17 janvier 2025 d'une AMM dans l'indication : « <i>en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (JGO), positif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (human Epidermal growth factor Receptor 2 [HER2]), localement avancé non résécable ou métastatique qui ont déjà reçu un traitement à base de trastuzumab</i> », superposable au libellé de l'indication validée par l'AMM européenne centralisée. Cette AMM a été octroyée sur la base des résultats des études DESTINY-Gastric01 (NCT03329690) et DESTINY-Gastric02 (NCT04014075), déjà évaluées par la CT (avis du 24 mai 2023¹) et les résultats de l'étude DESTINY-Gastric04 seront déposés aux Autorités canadiennes. En Europe : – ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est pris en charge dans l'indication d'AMM en Allemagne, en Belgique et en Italie, – Une demande de prise en charge est en cours de préparation pour le Royaume-Uni, les Pays-Bas et l'Espagne.
Autres indications de l'AMM	ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est également indiqué dans : – Le cancer du sein HER2-positif : « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 » – Le cancer du sein HER2-faible et HER2-ultrafaible : « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant : • un cancer du sein non résécable ou métastatique avec récepteurs hormonaux positif (RH+) HER2-faible ou HER2-ultrafaible ayant reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique et qui ne sont pas éligibles à une hormonothérapie en ligne de traitement suivante (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP) ; • un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie

	adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante (voir rubrique 4.2 du RCP). » – Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2) nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie. »
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce initialement accordée par le Collège de la HAS le 21/07/2022³ et ayant pris fin le 01/03/2024, dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ». Il s'agit de l'indication en 3^{ème} ligne et plus, non concernée par le présent avis, qui est déjà inscrite sur la liste Collectivités (CSP L.5123-2) et sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation (CSS L.162-22-7) depuis le 2 mars 2024. Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM accordée par le Collège de la HAS le 05/02/2026² dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab ». Il s'agit de l'indication en 2^{ème} ligne concernée par le présent avis. Dans le droit commun, la CT a également déjà évalué ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans l'indication de l'AMM « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab » et a rendu un : – Avis favorable au remboursement uniquement « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant le trastuzumab », à savoir en 3^{ème} ligne et plus, avec un SMR important et une ASMR IV. – Avis défavorable au remboursement dans les autres situations, à savoir en 2^{ème} ligne, avec par conséquent un SMR insuffisant.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 28 janvier 2026. • Date d'adoption : 18 février 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 avril 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

³ HAS. Décision n°2022.0275/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ENHERTU. 2022. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - ENHERTU \(trastuzumab déruxtécán\) - Cancer de l'estomac](#)

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les cancers de l'estomac (cancers gastriques) ou de la jonction œsogastrique (JOG) regroupent plusieurs types de tumeurs malignes prenant naissance dans le tube digestif ou les glandes qui lui sont associées⁴. Deux sous-types histologiques sont principalement retrouvés dans le haut de l'appareil digestif, à savoir :

- l'adénocarcinome qui est la forme histologique la plus fréquente dans les cancers gastriques (plus de 90% des cas),
- le carcinome épidermoïde qui est la forme majoritaire des cancers de l'œsophage du tiers supérieur et moyen^{4,5}.

Les tumeurs de la JOG sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JOG selon la classification de Siewert⁶ :

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

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

Le principal facteur de risque du cancer de l'estomac est l'infection à *Helicobacter pylori*, responsable d'au moins 80% de ces cancers. Parmi les personnes infectées par la bactérie, 1% développeront un cancer de l'estomac^{5,7}. Les autres facteurs de risque identifiés sont :

- l'alimentation riche en sel et pauvre en fruits et légumes,
- l'âge avancé,
- le sexe masculin,
- la gastrite atrophique auto-immune (maladie de Biermer),
- le tabagisme, particulièrement pour les cancers de la partie haute de l'estomac, situés près de l'œsophage,
- le surpoids,
- les reflux gastro-œsophagiens,
- la prédisposition familiale et génétique,
- les antécédents de chirurgie gastrique.

Le plus souvent asymptomatiques aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques tels que les douleurs abdominales (épigastralgies), troubles digestifs, altération de l'état général avec perte de l'appétit, un amaigrissement, une fatigue et une dysphagie, des saignements gastro-intestinaux et/ou une

⁴ Institut national du cancer (INCa) Les traitements des cancers de l'estomac. Collection Guides patients Cancer info. Juillet 2014.

⁵ Institut national du cancer (INCa). Cancers de l'estomac. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/estomac>

⁶ Chevallay M, Jung M, Niclauss N et al. Diagnostic et prise en charge du cancer de la jonction œsogastrique. Rev Med Suisse 2017.

⁷ Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022.

anémie chronique. Ceci explique que près des deux tiers des patients atteints de cancer de l'estomac sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, en lien avec le mauvais pronostic de ce cancer. Plus rarement, le cancer de l'estomac est décelé lors de la surveillance de la gastrite de Biermer, devant une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire ou encore de façon fortuite au cours d'un examen d'imagerie de l'abdomen.

Le diagnostic comprend une évaluation clinique et biologique ainsi qu'une endoscopie œsogastrique au cours de laquelle sont effectuées des biopsies⁵. Ces biopsies sont par la suite analysées au cours d'un examen anatomopathologique permettant de confirmer le diagnostic de cancer de l'estomac. Cet examen permet également de préciser le sous-type histologie de cancer, de rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* et d'étudier certains biomarqueurs utiles pour la prise en charge thérapeutique, tels que le phénotype MMR, une éventuelle surexpression de la protéine HER2, de la claudine 18.2 et le niveau d'expression de PD-L1. Par ailleurs, un scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être réalisé dans le cadre du bilan d'extension à la recherche d'une extension loco-régionale et à distance de la maladie (recherche de ganglions, envahissement des organes voisins et recherche de métastases)^{5,7}.

La recherche d'une surexpression de HER2 par immunohistochimie (IHC) +/- hybridation in situ est systématique en cas de maladie non résécable. Le cancer de l'estomac HER2-positif représente un sous-type agressif et serait associé à un pronostic particulièrement péjoratif comparé aux cancers de l'estomac HER2 négatif⁸.

Les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG ont un pronostic vital engagé à court terme. La survie à 5 ans pour un cancer gastrique avancé ou métastatique est de l'ordre de 5 à 20 %, la médiane de survie globale (SG) étant inférieure à 1 an^{9,10}.

Épidémiologie

L'incidence de l'adénocarcinome gastrique ou de la JOG est très variable suivant les zones géographiques^{11,12}. La proportion de cancers gastriques diagnostiqués est plus importante en Asie où environ deux tiers des cas sont diagnostiqués, tandis qu'elle est plus faible dans les pays développés d'Europe de l'Ouest. A noter cependant que les carcinomes non épidermoïdes sont en nette augmentation dans les pays développés¹³.

Les tumeurs de la JOG représentent un tiers de tous les nouveaux cas de cancer de l'œsophage et de l'estomac⁶.

Cancer gastrique

Avec un taux d'incidence¹⁴ de 5,9/100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,6/100 000 personnes-années chez la femme, le cancer gastrique constitue le 2^{ème} cancer du tube digestif le plus fréquent en France après le cancer colorectal, avec 6 515 nouveaux cas estimés en 2023¹⁵. Son incidence augmente continuellement avec l'âge et l'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes¹⁵.

⁸ Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMC-HGE). Intérêt de la caractérisation moléculaire des cancers digestifs. 2021. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/interet-de-la-caracterisation-moleculaire-des-cancers-digestifs/>

⁹ EMA. EPAR – Assessment report – ENHERTU (trastuzumab deruxtecan). Version du 10 novembre 2022.

¹⁰ Le DT, Ott PA et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020.

¹¹ Bray F et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024.

¹² Martin-Richard M et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015.

¹³ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre 1 : Cancer de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique. Version du 7 juillet 2023. Disponible sur : <https://www.snfge.org/tncd/cancer-loesophage-jonction-oeso-gastrique>

¹⁴ Standardisé selon la structure d'âge d'une population mondiale

¹⁵ Lapôtre-Ledoux B et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2023.

Parmi les patients atteints d'un cancer gastrique, 12 à 23% surexpriment la protéine HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*)¹⁶.

Cancer de l'œsophage

Avec un taux d'incidence¹⁴ de 6,0/100 000 personnes-années chez l'homme et de 1,6/100 000 personnes-années chez la femme, le cancer de l'œsophage constitue le 3^{ème} cancer du tube digestif le plus fréquent en France après le cancer colorectal et le cancer gastrique, avec 5 499 nouveaux cas estimés en 2023¹⁵. Son incidence augmente continuellement avec l'âge et l'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes.¹⁵

Selon les sources, la surexpression de la protéine HER2 concernerait entre 2 et 45% des tumeurs de la JOG, mais est plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes (15-30%) que dans les carcinomes épidermoïdes (5-13%)¹⁷.

Compte tenu de la gravité de la maladie, environ 40 à 50% des patients atteints d'un cancer gastrique ou JOG (sans précision sur le statut HER2) avancé pourront bénéficier d'une 2^{ème} ligne de traitement¹⁸ et parmi ces derniers, environ 20 à 40% d'une 3^{ème} ligne de traitement^{18,19}.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après les recommandations françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)^{13,20} du cancer de l'estomac et de l'œsophage et de la jonction œsogastrique respectivement mises à jour en mai 2025 et juillet 2023, la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2-positif au stade avancé est similaire pour ces deux localisations.

➔ 1^{ère} ligne de traitement

En 1^{ère} ligne, les recommandations de traitement reposent sur une bi-chimiothérapie à base de sels de platine (oxaliplatine ou cisplatine) et de fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capecitabine), associée à la thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab) pendant 6 cycles, puis trastuzumab en monothérapie.

Chez les patients avec un score CPS ≥ 1 , l'ajout du pembrolizumab à l'association trastuzumab + chimiothérapie est recommandé²¹.

➔ 2^{ème} ligne de traitement

En 2^{ème} ligne, la prise en charge est non spécifique au statut HER2 et le principe est de ne pas choisir un traitement comportant des molécules déjà utilisées en 1^{ère} ligne :

- Les chimiothérapies cytotoxiques, utilisées hors-AMM :
 - monochimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel),

¹⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer. Version 3.2025.

¹⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. Version 3.2025. 2025.

¹⁸ Guimbaud R et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol 2014.

¹⁹ Fanotto V, Uccello M, Pecora et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. Oncologist 2017.

²⁰ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre 2 : Cancer de l'estomac. Version du 12 mai 2025. Disponible sur : <https://www.snfge.org/tncd/cancer-lestomac>

²¹ HAS. Avis de la CT du 25/09/2024 concernant KEYTRUDA. 2024. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique](#)

- monochimiothérapie à base d'irinotécan ou protocole FOLFIRI (5-FU + irinotécan),
- Le ramucirumab en association au paclitaxel.

Les traitements suivants ont une AMM en 2^{ème} ligne mais ont obtenu un SMR insuffisant de la CT et ne sont pas pris en charge en France :

- ramucirumab en monothérapie en cas de contre-indication aux chimiothérapies,
- trastuzumab déruxtécan,
- pembrolizumab en monothérapie chez les patients ayant une tumeur avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) / une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) [*Deficient Mismatch Repair/ Microsatellite Instability*] naïfs d'immunothérapie.

Actuellement, ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est remboursé uniquement en 3^{ème} ligne et plus chez les patients HER2 positifs ayant déjà reçu du trastuzumab.

A noter que les dernières recommandations européennes²² et américaines^{16,23} positionnent le trastuzumab déruxtécan comme un traitement de 2^{ème} ligne et plus chez les patients HER2 positifs.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans le périmètre de l'évaluation sont les traitements chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab (2^{ème} ligne).

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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
CYRAMZA (ramucirumab) LILLY	Cyramza, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine	17/06/2015 Inscription	Modéré	ASMR V dans la prise en charge
FLUOROURACILE ARROW et autres génériques (fluorouracile)	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaison

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

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

²² ESMO Gastric Cancer Living Guideline. v1.4 September 2024. *Ann Oncol.* 2022;33(10)1005-1020. Disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer>

²³ Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AR et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023.

Les traitements suivants, malgré leur AMM, ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation ayant obtenu un SMR insuffisant de la CT et ne sont pas pris en charge en France :

- ramucirumab en monothérapie en cas de contre-indication aux chimiothérapies,
- pembrolizumab en monothérapie chez les patients ayant une tumeur avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) / une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) [*Deficient Mismatch Repair/ Microsatellite Instability*] naïfs d'immunothérapie.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il existe un besoin de disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Pour rappel, l'examen initial d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) dans l'indication d'AMM : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab » (en 2^{ème} ligne et plus), avait principalement reposé sur les résultats d'une étude en 3^{ème} ligne et plus. Il s'agissait d'une étude phase II (DESTINY-Gastric01) de supériorité, randomisée, en ouvert, comparative versus chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (TPC²⁴) (irinotécane ou paclitaxel), réalisée en Asie uniquement dont l'objectif principal était d'évaluer la supériorité du trastuzumab déruxtécane (T-DXd) par rapport à un TPC en termes de taux de réponse objective (critère de jugement principal) chez 188 patients ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement ayant inclus une fluoropyrimidine, un sel de platine et du trastuzumab.

Avaient également été fournis, pour la 2^{ème} ligne :

- une description sans résultats de l'étude de phase III (DESTINY-Gastric04) de supériorité, comparative versus l'association ramucirumab + paclitaxel chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant progressé pendant ou après un traitement à base de trastuzumab,
- une étude complémentaire de phase II (DESTINY-Gastric02), non comparative, réalisée aux Etats-Unis et en Europe, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du T-DXd chez 79 patients ayant reçu une ligne de traitement préalable comprenant du trastuzumab.

La Commission avait rendu un avis favorable au remboursement uniquement en 3^{ème} ligne et plus et avait fait part de sa volonté d'être destinataire des résultats de l'étude de phase III DESTINY-Gastric04. Ces résultats, qui étaient également attendus au niveau de l'EMA, ont récemment permis de lever la conditionnalité de l'AMM.

²⁴ Treatment of Physician's Choice = Traitement au choix du médecin

Ainsi, les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette nouvelle demande d'évaluation en 2^{ème} ligne reposent sur :

- Les résultats de l'étude de phase III DESTINY-Gastric04 (NCT04704934) randomisée, comparative versus l'association ramucirumab + paclitaxel, chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant progressé pendant ou après un traitement à base de trastuzumab (2^{ème} ligne). Elle sera analysée ci-dessous.
- Les données issues de l'accès précoce en 3^{ème} ligne et plus, autorisé le 21 juillet 2022 et ayant pris fin le 1^{er} mars 2024, dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ».
- Les données de pharmacovigilance issues du PGR (version 10.0 en date du 16 septembre 2025), du PSUR (n°11 en date du 11 août 2025) et du RCP en vigueur (en date du 21 novembre 2025).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, en groupes parallèles, comparative *versus* l'association ramucirumab + paclitaxel, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécan (T-DXd) par rapport à l'association ramucirumab + paclitaxel (ram + PTX) en termes de survie globale, chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER-2 positif non résecable et/ou métastatique, ayant progressé pendant ou après une première ligne de traitement contenant du trastuzumab.

Les patients remplissant les critères d'inclusion/non-inclusion étaient randomisés pour recevoir un des deux traitements à l'étude. Il n'y avait pas de durée maximale de traitement et les patients pouvaient rester sous traitement jusqu'à arrêt du traitement à l'étude.

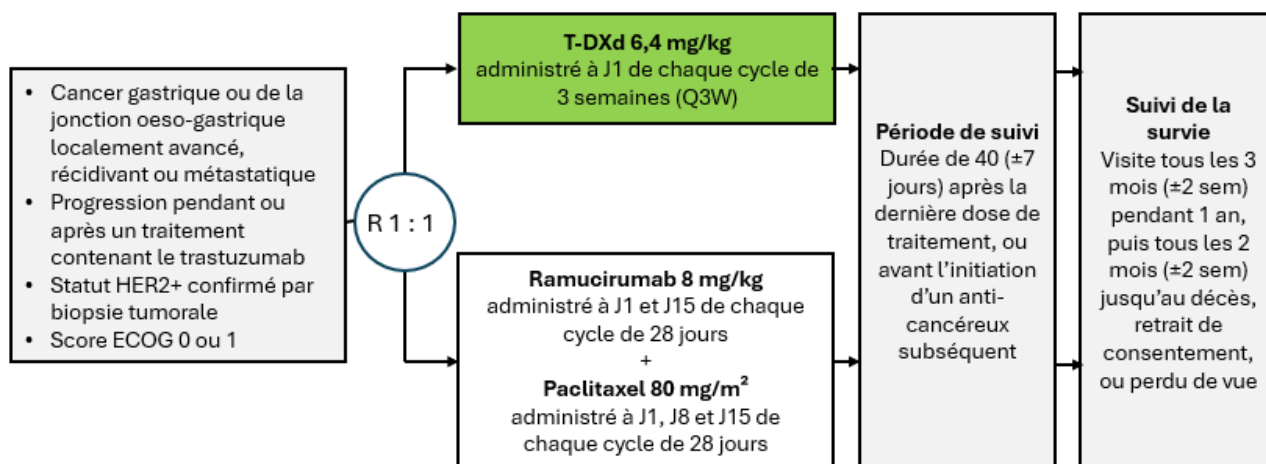


Figure 1 : Schéma de l'étude (adaptée des informations issues du CSR page 21)

L'étude a débuté le 21/05/2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 24/10/2024.

A noter que cette analyse principale était initialement une analyse intermédiaire et a été réalisée après la survenue de 266 décès documentés. Comme prévu au protocole et dans le plan d'analyse statistique, compte tenu des résultats positifs obtenus sur le critère de la survie globale, celle-ci est devenue l'analyse principale sur ce critère.

Traitements reçus

Un total de 494 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe expérimental** trastuzumab déruxtécane (**T-DXd**) (**n = 246**) : trastuzumab déruxtécane administré par voie intraveineuse (IV) à la posologie prévue dans le RCP : 6,4 mg/kg toutes les 3 semaines,
- **Groupe contrôle Ramucirumab + paclitaxel (Ram + PTX) (n = 248)** :
 - ramucirumab administré par voie IV à la posologie prévue dans le RCP : dose initiale de 8 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours,
 - paclitaxel administré par voie IV à la posologie prévue dans le RCP : dose initiale de 80 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- niveau d'expression d'HER2 (IHC3+ *versus* IHC2+/ISH+),
- zone géographique (Asie [excluant la Chine continentale] *versus* Europe de l'ouest *versus* Chine continentale/reste du monde),
- délai avant progression au cours de la 1^{ère} ligne de traitement (< 6 mois *versus* ≥ 6 mois).

Concernant les traitements ultérieurs, après arrêt du traitement à l'étude, les patients des deux groupes pouvaient recevoir d'autres traitements anti-cancéreux ultérieurs en accord avec les pratiques cliniques, dont le T-DXd ou l'association Ram + PTX.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des patients âgés d'au moins 18 ans atteints **d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG métastatique ou localement avancé non résécable** ayant progressé pendant ou après un traitement de 1^{ère} ligne contenant le trastuzumab (à noter qu'un traitement adjuvant ou néoadjuvant contenant le trastuzumab pouvait être considéré comme une ligne de traitement si le patient avait progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement adjuvant ou néoadjuvant) avec une surexpression de HER2 confirmée (IHC3+ ou IHC2+/ISH+) selon la classification de l'ASCO-CAP, sur une biopsie tumorale obtenue après progression. Ils devaient présenter un score ECOG²⁵ 0 ou 1.

Au total, 638 patients ont été sélectionnés et 494 patients ont été inclus et randomisés.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (79,4%), caucasiens (49,8%), âgés en médiane de 63,7 ans (min : 21,1 – max : 87,0) dont 54,7% de moins de 65 ans.

Les patients étaient en bon état général, avec un score ECOG de 0 chez 37,4% et de 1 chez 61,9% des patients.

La tumeur était située au niveau de l'estomac chez 61,1% et de la JOG chez 38,9% des patients. La majorité des patients avaient une maladie au stade métastatique à l'inclusion (92,7%) et le délai médian entre le diagnostic initial et la randomisation dans l'étude était de 13,3 mois.

²⁵ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

La quasi-totalité des patients avaient précédemment reçu un traitement par trastuzumab (99,6%) et la majorité l'avaient reçu au stade métastatique (86,6%). Les autres traitements systémiques les plus fréquemment reçus étaient l'oxaliplatine (67,6%), le fluorouracile (49,2%), la capécitabine (43,1%) et le cisplatine (32,8%).

A noter que la proportion de patients ayant reçu préalablement un traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire ou une immunothérapie était de 15,9% dans le groupe expérimental T-DXd et 15,3% dans le groupe contrôle Ram + PTX.

A l'inclusion, les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes et sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion

	Groupe expérimental T-DXd N = 246	Groupe contrôle Ram + PTX N = 248	Total N = 494
Age, années			
Médian (min ; max)	63,2 (21,1 ; 84,1)	64,3 (31,9 ; 87,0)	63,7 (21,1 ; 87,0)
Moyen (ET)	61,6 (10,97)	63,4 (10,98)	62,5 (11,0)
<65 ans	140 (56,9)	130 (52,4)	270 (54,7)
≥65 ans	106 (43,1)	118 (47,6)	224 (45,3)
Sexe, n (%)			
Hommes	187 (76,0)	205 (82,7)	392 (79,4)
Femmes	59 (24,0)	43 (17,3)	102 (20,6)
Ethnie, n (%)			
Caucasien	116 (47,2)	130 (52,4)	246 (49,8)
Autre	130 (52,8)	118 (47,6)	248 (50,2)
Statut HER2, n (%)			
IHC 2+/ISH+	39 (15,9)	40 (16,1)	79 (16,0)
IHC 3+	207 (84,1)	208 (83,9)	415 (84,0)
Nombre de localisation des métastases, n (%)			
< 2	73 (29,7)	75 (30,2)	148 (30,0)
≥ 2	173 (70,3)	173 (69,8)	346 (70,0)
Antécédent de métastases au foie, n (%)			
Oui	147 (59,8)	158 (63,7)	305 (61,7)
Non	99 (40,2)	90 (36,3)	189 (38,3)
Antécédent de métastases cérébrales, n (%)			
Oui	16 (6,5)	18 (7,3)	34 (6,9)
Non	230 (93,5)	229 (92,3)	459 (92,9)
Manquant	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Type de cancer, n (%)			
Gastrique	153 (62,2)	149 (60,1)	302 (61,1)
JOG	93 (37,8)	99 (39,9)	192 (38,9)
Présentation de la maladie à l'inclusion de l'étude, n (%)			

Métastatique	230 (93,5)	228 (91,9)	458 (92,7)
Localement avancé	13 (5,3)	16 (6,5)	29 (5,9)
Localisé	2 (0,8)	3 (1,2)	5 (1,0)
Inconnu	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Manquant	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Délai entre le diagnostic histologique initial et la randomisation, mois			
Moyenne (ET)	17,5 (14,51)	18,1 (13,46)	17,8 (13,98)
Médiane (min ; max)	12,9 (3,7 ; 135,1)	13,6 (2,2 ; 89,5)	13,3 (2,2 ; 135,1)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	97 (39,4)	88 (35,5)	185 (37,4)
1	148 (60,2)	158 (63,7)	306 (61,9)
2	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Manquant	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Traitement anticancéreux systémique reçu antérieurement, n (%)			
Trastuzumab ou biosimilaire	244 (99,2)	248 (100)	492 (99,6)
Oxaliplatine	177 (72,0)	157 (63,3)	334 (67,6)
Fluorouracile	120 (48,8)	123 (49,6)	243 (49,2)
Capécitabine	110 (44,7)	103 (41,5)	213 (43,1)
Cisplatine	77 (31,3)	85 (34,3)	162 (32,8)
Tégafur/giméracil/otéracil	45 (18,3)	45 (18,1)	90 (18,2)
Leucovorine	44 (17,9)	40 (16,1)	84 (17,0)
Docétaxel	15 (6,1)	17 (6,9)	32 (6,5)
Pembrolizumab	15 (6,1)	16 (6,5)	31 (6,3)
Carboplatine	6 (2,4)	8 (3,2)	14 (2,8)
Nivolumab	6 (2,4)	1 (0,4)	7 (1,4)
Paclitaxel	5 (2,0)	3 (1,2)	8 (1,6)
Epirubicine	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Nab-paclitaxel (abraxane)	0 (0,0)	4 (1,6)	4 (0,8)
Autre	44 (17,9)	49 (19,8)	93 (18,8)
Antécédent de traitement anti-cancéreux à base de trastuzumab (1^{ère} ligne), n (%)			
Néoadjuvant et/ou adjuvant	0	2 (0,8)	2 (0,4)
Localement avancé	38 (15,4)	23 (9,3)	61 (12,3)
Métastatique	205 (83,3)	223 (89,9)	428 (86,6)
Entretien	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)

A la date de l'analyse principale (gel de base du 24/10/2024), 89 patients (18,7%) étaient toujours en cours de traitement : 46 (18,9%) dans le groupe expérimental T-DXd versus 43 (18,5%) dans le groupe contrôle Ram + PTX. Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression de la maladie (57,0% dans le groupe expérimental T-DXd et 53,6% dans le groupe contrôle Ram + PTX).

Populations d'analyse

Plusieurs populations d'analyses d'intérêt ont été définies dans le protocole (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 3 : Populations d'analyse d'intérêt

Populations d'analyses	T-DXd	Ram + PTX	Total
FAS (Full Analysis set) ²⁶	246	248	494
SAS (Safety Analysis Set) ²⁷	244	233	477

L'ensemble des analyses principales d'efficacité ont été menées dans la population FAS.

Les résultats de tolérance seront présentés dans la population SAS.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la **survie globale** définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues). La survie était évaluée au cours du traitement puis tous les 2 mois ($\pm$ 2 semaines) jusqu'au décès ou à la date de perte de vue ou de retrait du consentement du patient.

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

- La **survie sans progression** (*PFS : Progression Free Survival*) évaluée par l'investigateur, définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;
- Le **taux de réponse objective** (*ORR : Objective Response Rate*) évalué par l'investigateur, définie comme le taux de patients obtenant une réponse partielle (*PR : Partial Response*) ou une réponse complète (*CR : Complete Response*). Une confirmation de la réponse lors d'une 2^{ème} évaluation était nécessaire.

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.

Résultats (gel de base du 24/10/2024)

La durée médiane de suivi disponible était de 8,8 mois (min – max : 0,03 – 39,66 ; 9,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd et 7,5 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX).

Critère de jugement principal

Un total de 266 décès a été observé :

- 124 dans le groupe expérimental T-DXd
- 142 dans le groupe contrôle Ram + PTX

Une différence statistiquement significative en faveur du groupe expérimental T-DXd a été observée (HR = 0,702, IC_{95%} [0,550 ; 0,896] ; p = 0,0044). La médiane de survie globale était de 14,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 11,4 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX : estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +3,3 mois.

²⁶ Population FAS (*Full Analysis Set*), composée de l'ensemble des patients randomisés. Conformément au principe de l'intention de traiter, les patients de cette population ont été analysés selon les traitements qui leur ont été attribués lors de la randomisation.

²⁷ Population SAS (*Safety Analysis Set*), composée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients étaient analysés selon le traitement effectivement reçu.

Il est à noter que 44,1% des patients du groupe ramucirumab + paclitaxel ont reçu ENHERTU comme traitement subséquent en 3^{ème} ligne et plus.

Tableau 4 : Résultats du critère de jugement principal (population FAS)

	Groupe expérimental T-DXd N = 246	Groupe contrôle Ram + PTX N = 248
Nombre de décès, n	124	142
Médiane de SG estimée par KM, mois [IC95%]	14,7 [12,1 ; 16,6]	11,4 [9,9 ; 15,5]
p (du test log rank stratifié)	0,0044	
HR ajusté aux facteurs de stratification [IC95%]	0,702 [0,550 ; 0,896]	

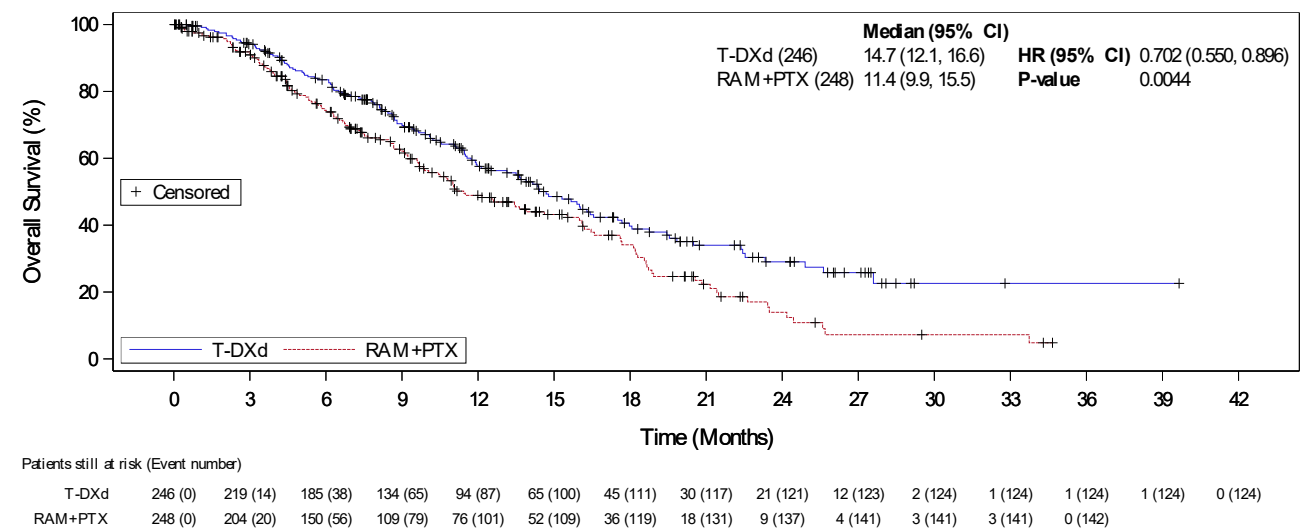


Figure 2 : Courbes de Kaplan Meier de survie globale (population FAS) (figure 10.1 du CSR page 43)

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

Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur

Un total de 322 événements a été observé :

- 166 dans le groupe expérimental T-DXd
- 156 dans le groupe contrôle Ram + PTX

Une différence statistiquement significative en faveur du groupe expérimental T-DXd a été observée (HR = 0,74, IC_{95%} [0,59 ; 0,92] ; p = 0,0074). La médiane de SSP était de 6,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd et de 5,6 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX.

Tableau 5 : Résultats sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (population FAS)

	Groupe expérimental T-DXd N = 246	Groupe contrôle Ram + PTX N = 248
Nombre d'événements, n (%)	166	156
Progression de la maladie	149 (60,6)	127 (51,2)
Décès en l'absence de progression	17 (6,9)	29 (11,7)
Médiane de SSP estimée par KM, mois [IC95%]	6,7 [5,6 ; 7,1]	5,6 [4,9 ; 5,8]

p (du test log rank stratifié)	0,0074
HR ajusté aux facteurs de stratification [IC95%]	0,740 [0,594 ; 0,923]

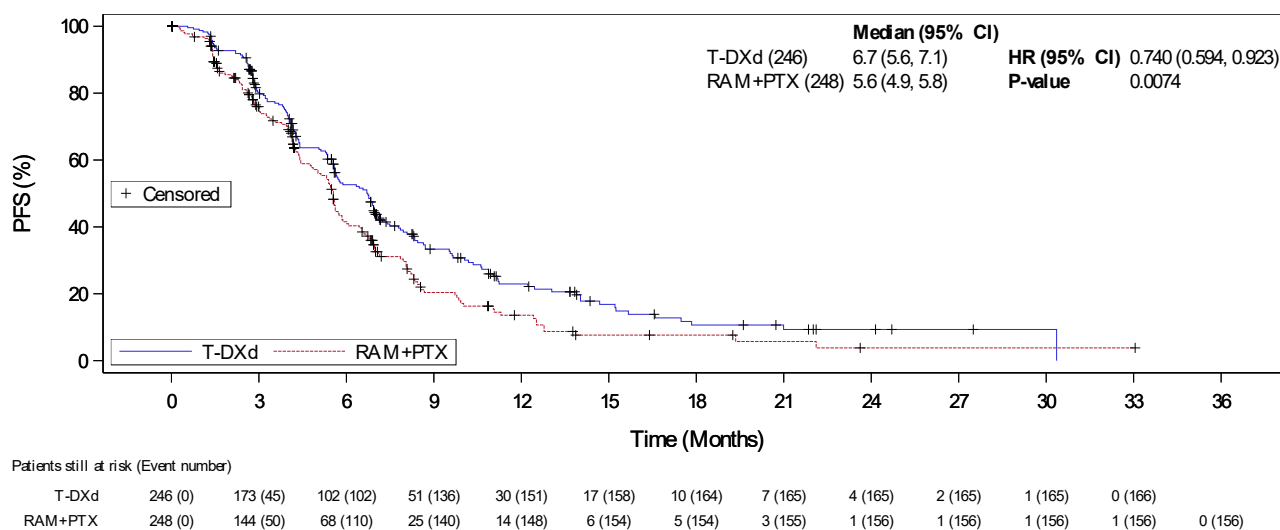


Figure 3 : Courbes de Kaplan Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (population FAS) (figure 10.3 du CSR page 48)

Taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur

Le taux de réponse objective évalué par l'investigateur était plus élevé dans le groupe expérimental T-DXd (44,3%) que dans le groupe contrôle Ram + PTX (29,1%), avec une différence statistiquement significative de 15,1% (IC_{95%} [6,1 ; 24,2] ; p = 0,0006). Au total 7 patients (3,0%) ont eu une réponse complète dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 3 patients (1,3%) dans le groupe contrôle Ram + PTX.

Tableau 6 : Résultats sur le taux de réponse objective (TRO) évaluée par l'investigateur (population FAS)

	T-DXd N = 246	Ram + PTX N = 248
Nombre de patients éligibles à l'analyse ²⁸ , n (%)	235 (95,5)	237 (95,6)
Meilleure réponse globale confirmée, n (%)		
Réponse complète (CR)	7 (3,0)	3 (1,3)
Réponse partielle (PR)	97 (41,3)	66 (27,8)
Maladie stable (SD)	112 (47,7)	111 (46,8)
Progression de la maladie (PD)	13 (5,5)	22 (9,3)
Non évaluable (NE)	6 (2,6)	35 (14,8)
Taux de réponse objective confirmée (CR + PR), n (%) [IC95%]	104 (44,3) [37,8 ; 50,9]	69 (29,1) [23,4 ; 35,3]
p (du test de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,0006	
Différence entre les groupes, % [IC95%]	15,1 [6,1 ; 24,2]	

²⁸ Les patients éligibles à l'évaluation étaient ceux qui ayant été randomisés au moins 77 jours (c'est-à-dire 2 × 6 semaines - 1 semaine) avant la date de gel de base de l'analyse.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires suivants :

- questionnaire EQ-5D-5L (*EuroQoL 5-Dimension 5-Level*),
- questionnaire spécifique du cancer de l'estomac FACT-Ga (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric*),
- 3 questionnaires globaux : PGI-C, PGI-S et PGI-TTr (*Patient Global Impression of Change/of Severity/Treatment Tolerability*).

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude DESTINY-Gastric04

Les données présentées sont issues de l'analyse principale du 24 octobre 2024. Chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu (population SAS ; n = 477), la durée médiane de traitement était de 5,40 mois dans le groupe expérimental T-DXd et de 4,60 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX.

Les EI reportés dans le cadre de l'étude DESTINY-Gastric04 sont résumés ci-après :

Tableau 7 : Tolérance générale (population SAS)

	Groupe expérimental T-DXd N = 244	Groupe contrôle Ram + PTX N = 233
	n (%)	n (%)
EI	244 (100,0)	228 (97,9)
EI grade ≥ 3	166 (68,0)	172 (73,8)
EI grave	100 (41,0)	101 (43,3)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	35 (14,3)	40 (17,2)
EI ayant entraîné une réduction de dose	77 (31,6)	87 (37,3)
EI ayant entraîné l'interruption du traitement	137 (56,1)	141 (60,5)
EI ayant conduit au décès	22 (9,0)	35 (15,0)
Décès jugé lié au traitement	4 (1,6)	2 (0,9)

Ensemble des événements indésirables

La fréquence des EI était de 100,0% dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 97,9% dans le groupe contrôle Ram + PTX. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 20%) dans au moins l'un des 2 groupes de traitement (T-DXd *versus* Ram + PTX) étaient :

- des EI gastro-intestinaux : nausée (52,9% *versus* 20,2%), diminution de l'appétit (40,2% *versus* 30,0%), les diarrhées (35,2% *versus* 28,3%), constipations (27,0% *versus* 18,5%) et vomissements (26,2% *versus* 14,2%),
- des EI hématologiques : anémie (48,8% *versus* 44,2%), diminution du nombre de neutrophiles (32,8% *versus* 31,8%), diminution du nombre de globules blancs (23,8% *versus* 18,5%) et diminution du nombre de plaquettes (20,5% *versus* 13,3%),

- des asthénies (30,3% *versus* 22,7%), une alopecie (25,0% *versus* 26,6%) et de la fatigue (23,8% *versus* 24,0%).

Evénements indésirables de grade ≥ 3

La fréquence des EI de grade ≥ 3 était de 68,0% dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 73,8% dans le groupe contrôle Ram + PTX. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) dans au moins l'un des 2 groupes de traitement (T-DXd *versus* Ram + PTX) étaient : l'anémie (23,0% *versus* 20,6%), la diminution du nombre de neutrophiles (20,5% *versus* 22,7%), la neutropénie (9,4% *versus* 13,3%), la diminution du nombre de globules blancs (7,0 *versus* 10,7%), et l'hypertension (0,4% *versus* 10,7%).

Evénements indésirables graves

La fréquence des EI graves était de 41,0% dans le groupe T-DXd *versus* 43,3% dans le groupe Ram + PTX. Les EI graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 3\%$) dans au moins l'un des 2 groupes de traitement (T-DXd *versus* Ram + PTX) étaient : l'anémie (4,9% *versus* 3,4%), la pneumonie (4,1% *versus* 3,4%), les vomissements (3,7% *versus* 0,9%), la progression de la maladie (3,3% *versus* 7,7%) et les ascites (1,2% *versus* 3,4%).

Evénements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement était de 14,3% dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 17,2% dans le groupe contrôle Ram + PTX. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$) dans au moins l'un des 2 groupes de traitement (T-DXd *versus* Ram + PTX) étaient : la pneumopathie interstitielle diffuse (4,1% *versus* 0,9%), la pneumopathie (3,7% *versus* 0,4%), l'hémorragie gastrointestinale haute (0,4% *versus* 1,3%), la neuropathie périphérique (0,0% *versus* 2,1%) et la diminution du nombre de neutrophiles (0,0% *versus* 1,3%).

Evènements indésirables ayant conduit au décès

Au cours du traitement, sur les 477 patients ayant reçu au moins une dose de traitement, il a été rapporté 57 EI ayant conduit au décès (survenus chez 55 patients) : 22 (9,0%) dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 35 (15,0%) dans le groupe contrôle Ram + PTX.

Le principal EI ayant conduit au décès était la progression de la maladie (possible en l'absence d'autre cause immédiate) : 8 (3,3%) dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 18 (7,7%) dans le groupe contrôle Ram + PTX.

Parmi les 57 EI d'issue fatale :

- 4 (1,6%) rapportés dans le groupe expérimental T-DXd ont été jugés liés au traitement : une hémorragie gastro-intestinale haute, une obstruction intestinale, une mort subite et un décès sans précision,
- 2 (0,9%) rapportés dans le groupe contrôle Ram + PTX ont été jugés liés au traitement : une perforation gastrique et une pneumopathie interstitielle diffuse.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire

Tous les cas potentiels de PID/pneumopathie inflammatoire ont été soumis à un comité d'évaluation, qui a jugé si ces cas étaient avérés et, le cas échéant, a déterminé l'imputabilité au traitement, la date d'apparition et le grade de l'événement.

Au total, 38 patients ont présenté une PID avérée au cours de l'étude :

- 34 (13,9%) dans le groupe expérimental T-DXd : toutes liées au traitement, toutes de grade 1 (2,9 %) ou 2 (10,7 %) et une de grade 3 (0,4 %),
- 4 (1,7%) dans le groupe contrôle Ram + PTX : 3 (1,3%) liées au traitement dont 2 de grade 2 (0,9 %) et 1 de grade 5 (0,4 %).

Parmi les 34 PID liées au traitement par T-DXd, 5 ont été considérées comme graves, 16 ont conduit à l'arrêt du traitement, 2 à une réduction de dose et 17 à une interruption temporaire du traitement.

Parmi les 3 PID liées au traitement par Ram + PTX, toutes ont été considérées comme graves et ont conduit à l'arrêt du traitement.

Dans plus de 38% des PID/pneumopathies inflammatoires du groupe expérimental T-DXd, l'évolution s'est soldée par une absence de récupération/résolution (32,4%) ou à une récupération/résolution avec des séquelles (5,9%).

Au total, un décès lié à une PID a été confirmé par le comité d'évaluation et jugé relié au traitement dans le groupe contrôle Ram + PTX.

Dysfonction ventriculaire gauche incluant les réductions de la FEVG

Au total, 10 patients ont présenté une dysfonction ventriculaire gauche au cours de l'étude :

- 6 (2,5%) dans le groupe expérimental T-DXd : 4 (1,6%) liées au traitement, 3 (1,2%) de grade 2, 3 (1,2%) de grade 3 et 1 (0,4) grave,
- 4 (1,7%) dans le groupe contrôle Ram + PTX : 1 (0,4%) liée au traitement, 2 (0,9%) de grade 1, 2 (0,9%) de grade 2 et aucune de grave.

3.3.2 Données issues du PSUR

Les derniers rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR - *Periodic Safety Update Report*) fournis pour la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) correspondent aux :

- PSUR n°10, approuvé le 12 février 2025 et qui couvre la période du 20 juin 2024 au 19 décembre 2024.
- PSUR n°11, approuvé le 11 août 2025 et qui couvre la période du 20 décembre 2024 au 19 juin 2025.

Selon les informations du dernier PSUR, au 19 juin 2025, depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) était d'environ 107 106 patients-années. Pendant la période couverte par ces deux PSUR, aucun nouveau signal validé n'a été répertorié.

A noter qu'une action réglementaire a été mise en place en lien avec la survenue d'une pancytopénie. La rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP a été actualisée afin d'inclure la pancytopénie parmi les effets indésirables fréquents et la notice d'ENHERTU a été mise à jour en conséquence (décision de la CE du 24 mars 2025, faisant suite à la recommandation du PRAC après l'évaluation du PSUR n°9 qui couvre la période du 20 décembre 2023 au 19 juin 2024).

Également, conformément à la demande du PRAC à l'occasion de l'évaluation du PBRER/PSUR n°9, une analyse des convulsions (signal non validé au moment de la publication du PBRER/PSUR n°9) a été réalisée par le laboratoire. La conclusion est cohérente avec les évaluations précédentes. Les résultats finaux de cette revue cumulative, issus des études cliniques, des données post-commercialisation et de la revue de la littérature, n'ont pas confirmé de lien de causalité entre les convulsions et le traitement par ENHERTU et n'ont donc pas révélé de nouveau signal. Aucune mesure supplémentaire n'a été jugée nécessaire.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) (version 10.0, 16/09/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire Dysfonctionnement ventriculaire gauche
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale Risque d'erreur médicamenteuse liée à la confusion des produits ^a
Informations manquantes	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère Données de tolérance à long terme

^a Risque de confusion entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) 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 déruxtécán, lors de la prescription, de la préparation de la perfusion et de l'administration d'ENHERTU aux patients.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) a fait l'objet d'un accès précoce autorisé le 21 juillet 2022, renouvelé le 20 juillet 2023 et terminé le 1^{er} mars 2024 dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ». Il s'agit de l'indication en 3^{ème} ligne et plus, non concernée par la présente demande, qui est déjà inscrite sur la liste Collectivités et sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation depuis le 2 mars 2024.

Le laboratoire a fourni le rapport périodique n°2/final correspondant aux données cumulées recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 08/09/2022 au 01/03/2024.

Le premier patient a été inclus dans l'accès précoce le 8 septembre 2022 et le dernier patient a été inclus le 1^{er} mars 2024, soit le dernier jour.

Au total, 286 patients ont été inclus dans le cadre de l'accès précoce (demande d'AP accordée selon les critères d'éligibilité du PUT-RD) et le nombre de patients ayant été finalement exposés au traitement (patients pour lesquels l'administration d'ENHERTU a été confirmée par la transmission d'une fiche d'initiation et une 1^{ère} date d'administration) était de 171, soit 59,8% des patients inclus.

Ces données ne correspondant pas au périmètre de cette nouvelle évaluation (uniquement en 2^{ème} ligne), les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PROSPERITY (NCT05993234) (EUPAS1000000340)	Etude en vie réelle prospective non interventionnelle menée en Europe, visant à décrire l'utilisation du trastuzumab déruxtécane (T-DXd) chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (JOG) avancé, HER2-positif, ayant reçu un traitement à base de trastuzumab et accompagnée d'un registre de patients recevant des traitements conventionnels. L'objectif principal est de décrire l'efficacité du T-DXd en vie réelle, mesurée par le délai jusqu'au traitement suivant (rwTTNT1).	Q4 2026

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans :

- Le cancer gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2+ : DESTINY-Gastric03 (NCT04379596), DESTINY-Gastric05 (NCT06731478), ARTEMIDE-Gastric01 (NCT06764875),
- Le cancer du sein HER2+ : DESTINY-Breast05 (NCT04622319), DESTINY-Breast09 (NCT04784715), DESTINY-Breast11 (NCT05113251),
- Le cancer du sein HER2-faible ou HER2-ultrafaible : DESTINY-Breast06 (NCT04494425),
- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) HER2+/HER2 muté : DESTINY-Lung04 (NCT05048797), DESTINY-Lung06 (NCT06899126),
- D'autres tumeurs HER2+/HER2m : DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309), DESTINY-BTC01 (NCT06467357), DESTINY-Endometrial01 (NCT06989112), DESTINY-Ovarian01 (NCT06819007).

Une étude de phase I est également en cours afin d'évaluer l'administration sous-cutanée du trastuzumab déruxtécane, nouvelle voie d'administration, chez des patients présentant des tumeurs solides métastatiques.

4. Discussion

Au total, ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) a démontré sa supériorité par rapport à l'association ramucirumab + paclitaxel dans une étude de phase III (DESTINY-Gastric04) randomisée, en ouvert menée chez 494 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2-positif non ré-sécable et/ou métastatique, ayant progressé pendant ou après une première ligne de traitement contenant du trastuzumab :

- sur la survie globale (CJP) : avec un HR = 0,70, IC_{95%} [0,55 ; 0,90] ; p = 0,0044). La médiane de survie globale a été de 14,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd versus 11,4 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX,

- sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (CJS hiérarchisé) avec un HR = 0,74, IC95% [0,59 ; 0,92] ; p = 0,0074). La médiane de SSP a été de 6,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd versus 5,6 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX,
- sur le taux de réponse objective évalué par l'investigateur (CJS hiérarchisé) : différence de 15,1% en faveur du groupe expérimental T-DXd (IC_{95%} [6,1 ; 24,2] ; p = 0,0006).

Concernant la tolérance dans l'étude DESTINY-Gastric 04, les deux traitements de l'étude ont présenté une toxicité importante avec notamment 100% des patients avec un EI dans le groupe T-DXd *versus* 97,9% dans le groupe contrôle Ram + PTX. Les événements indésirables de grades ≥ 3 , d'événements indésirables graves et ayant conduit à un arrêt de traitement ont été respectivement de 68,0%, 41,0% et 14,3% dans le groupe expérimental T-DXd par rapport à 73,8%, 43,3% et 17,2% dans le groupe contrôle Ram + PTX. Le profil de tolérance d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) a été principalement marqué par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques et la survenue de pneumopathies interstitielles diffuses (PID)/pneumopathie inflammatoires.

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

- La population incluse est restreinte à des patients présentant un bon état général (ECOG 0 ou 1). Les patients plus fragiles (ECOG ≥ 2), fréquemment rencontrés en pratique courante, n'ont pas été inclus, ce qui limite l'extrapolation des résultats à l'ensemble de la population cible.
- L'étude est conduite selon un schéma en ouvert, avec une mesure des réponses et des progressions par l'investigateur, exposant à des biais potentiels, en particulier pour l'évaluation des critères tels que la survie sans progression ainsi que les paramètres rapportés par les patients. L'absence d'aveugle peut également influencer la prise en charge des patients et la déclaration des événements indésirables.
- L'étude met en évidence un bénéfice statistiquement significatif en survie globale en faveur d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane). Toutefois, la taille d'effet observé reste modeste (médiane de survie globale de 14,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd versus 11,4 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX) et doit être appréciée au regard du pronostic défavorable de la pathologie et des données de la qualité de vie qui sont exploratoires dans cette étude.
- Le recul limité au moment de l'analyse principale (médiane de suivi de 8,8 mois, inférieure à la médiane de survie attendue dans le groupe contrôle estimée à 10,8 mois), expose à une incertitude sur la robustesse des estimations d'efficacité à plus long terme, malgré une fraction d'information élevée (78%).
- Le traitement par ENHERTU est associé à un risque identifié de pneumopathies interstitielles, incluant des événements sévères et potentiellement fatals. Cette toxicité constitue un enjeu majeur de sécurité et nécessite une surveillance étroite ainsi qu'une prise en charge spécifique (cf. PGR). Par ailleurs, malgré une administration en monothérapie, ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) est associé à des effets indésirables hématologiques et digestifs fréquents, ne permettant pas de conclure à une tolérance globalement meilleure que celle du comparateur.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) en monothérapie est un traitement de 2^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab.

ENHERTU est une option de première intention par rapport aux autres traitements recommandés en 2^{ème} ligne (association ramucirumab et paclitaxel, chimiothérapies cytotoxiques) chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

- L'association CYRAMZA (ramucirumab) + paclitaxel,
- Les chimiothérapies cytotoxiques, utilisées hors-AMM :
 - monochimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel),
 - monochimiothérapie à base d'irinotécan ou protocole FOLFIRI (5-FU + irinotécan).

5.3 Service Médical Rendu

- Les adénocarcinomes gastriques ou de la jonction œsogastrique (JOG), au stade avancé non résécable ou métastatique, sont des maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte tenu d'une supériorité démontrée sur la survie globale *versus* l'association ramucirumab et paclitaxel (HR = 0,70, IC95% [0,55 ; 0,90] ; p = 0,0044) avec toutefois :
 - une taille d'effet jugée modeste (médiane de survie globale de 14,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd *versus* 11,4 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX), dans un contexte de pathologie à un stade avancé et une absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie (données exploratoires).
 - un profil de tolérance caractérisé par une toxicité importante principalement marquée par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques et la survenue de pneumopathies interstitielles diffuses (PID)/pneumopathie inflammatoires.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2+ de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des adénocarcinomes gastriques ou de la jonction œsogastrique (JOG) engageant le pronostic vital à court terme (survie à 5 ans de l'ordre de 5 à 20% pour un cancer gastrique avancé ou métastatique avec une médiane de survie globale inférieure à 1 an),
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact sur la morbi-mortalité avec une amélioration de la survie globale et la survie sans progression mais sans impact démontré sur la qualité de vie,
 - du profil de tolérance caractérisé par une toxicité importante principalement marquée par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques et la survenue de pneumopathies interstitielles diffuses (PID)/pneumopathie inflammatoires,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est important en monothérapie en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab.

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

La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 1 an sur la base des résultats du rapport final de l'étude DESTINY-Gastric04 (résultats attendus pour janvier 2027) incluant notamment une mise à jour des résultats d'efficacité sur la survie globale à l'issue de la fin de l'étude.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une supériorité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) par rapport à l'association ramucirumab + paclitaxel dans une étude (DESTINY-Gastric04), comparative, randomisée, en ouvert, chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER 2 positif non résécable et/ou métastatique, ayant progressé pendant ou après une première ligne de traitement contenant du trastuzumab en termes de :
 - survie globale (critère de jugement principal) avec un HR = 0,70, IC_{95%} [0,55 ; 0,90] ; p = 0,0044 (médiane de 14,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd versus 11,4 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX),
 - survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère secondaire hiérarchisé) avec un HR = 0,74, IC_{95%} [0,59 ; 0,92] ; p = 0,0074 (médiane de SSP de 6,7 mois dans le groupe expérimental T-DXd versus 5,6 mois dans le groupe contrôle Ram + PTX),

- taux de réponse objective évalué par l'investigateur (CJS hiérarchisé) : différence de 15,1% en faveur du groupe expérimental T-DXd (IC95% [6,1 ; 24,2] ; p = 0,0006),

et ce malgré :

- une quantité d'effet jugé modeste sur les critères cliniques évalués,
- le profil de tolérance caractérisé par une toxicité importante principalement marquée par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques et la survenue de pneumopathies interstitielles diffuses (PID)/pneumopathie inflammatoires,
- l'absence d'amélioration démontrée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

la Commission considère qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association ramucirumab + paclitaxel chez l'adulte atteint d'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab (2^{ème} ligne).

5.5 Population cible

La population cible d'ENHERTU dans le périmètre du remboursement correspond aux patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab.

Deux sous-groupes constituent cette population :

- les patients diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé ou métastatique non résécable ;
- les patients diagnostiqués à un stade localisé résécable et qui évolueront vers un stade métastatique.

En France en 2023 :

- l'incidence du cancer gastrique a été évaluée à 6 515 patients¹⁵ ; l'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90% des patients atteints de cancers gastriques (soit 5 864 patients)⁵
- l'incidence du cancer de l'œsophage²⁹ a été évaluée à 5 499 patients¹⁵ ; l'adénocarcinome se développe au niveau du bas œsophage (le plus souvent au niveau de la JOG où il constitue le type histologique le plus souvent retrouvé) ; l'adénocarcinome touche 38% des patients atteints de cancers de l'œsophage (soit 2 090 patients)³⁰.

Au moment du diagnostic, environ 30 % des patients sont d'emblée au stade métastatique. Parmi les 70 % restants, diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80 % vont présenter des récidives dont 90 % à distance (métastases)³¹.

Concernant la surexpression HER-2, elle concernerait 12 à 23% des adénocarcinomes gastriques¹⁶, et 15 à 30% des adénocarcinomes de la JOG¹⁷.

²⁹ À noter que l'incidence des adénocarcinomes de la JOG a été estimée à partir de l'incidence globale du cancer de l'œsophage, à laquelle a été appliquée la proportion 38% d'adénocarcinomes œsophagiens. Cette approche repose sur le fait que les adénocarcinomes de l'œsophage se développent le plus souvent au niveau de la JOG, où ils représentent le type histologique le plus fréquemment observé.

³⁰ Cariou M. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Œsophage. Publié en septembre 2020.

³¹ Fayçal, et al. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French district of Finistère between 1984 and 1995. Gastroentérologie Clin Biol. 2005.

Selon l'analyse de la cohorte FREGAT, 72% des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou JOG au stade avancé reçoivent une 1^{ère} ligne de chimiothérapie.³² Selon une estimation réalisée sur la base des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le taux de patients recevant une 2^{ème} ligne de traitement est de l'ordre de 50%.

	Cancer gastrique		Cancer de la JOG	
Incidence en 2023	6 515		5 499 ²⁹	
Adénocarcinome (90% pour les cancers gastriques, 38% pour les cancers de la JOG)	5 864		2 090	
Stade métastatique au diagnostic (30%)	1 760		627	
Stade localisé au diagnostic (70%)	4 104		1 463	
avec récurrence (35-80%) dont métastases (90%)	1 293	2 955	461	1 053
Total des patients atteints d'un adénocarcinome avancé	3 053	4 715	1 088	1 680
HER2-positifs (12-23% pour les cancers gastriques, 15-30% pour les cancers de la JOG)	366	1 085	164	504
Patients recevant une 1 ^{ère} ligne de traitement (72%)	264	781	118	363
Patients recevant une 2 ^{ème} ligne de traitement (50%)	132	390	59	181

La population cible est estimée entre 190 et 570 patients par an dans le périmètre du remboursement correspondant aux patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une seule ligne de traitement comportant le trastuzumab.

5.6 Demande de données

La Commission demande à être destinataire du rapport final de l'étude DESTINY-Gastric04 (résultats attendus pour janvier 2027) incluant notamment une mise à jour des résultats d'efficacité sur la survie globale à l'issue de la fin de l'étude. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 1 an à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

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

³² Base de données nationale des cancers œsogastriques FREGAT : Characteristics, management and survival of patients with unresectable/locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma included in the FREGAT data-base. CHU de Lille. 2023

→ Autres demandes

La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement, dans un contexte où la qualité de vie très importante et fortement altérée dans cette maladie.