

N/Réf. : CIS 6 364 808 1

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab deruxtecan) »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE
PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 11/04/2022, complétée le 21/06/2022

Nom du demandeur : Daiichi Sankyo France

Dénomination du médicament : **ENHERTU** 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : trastuzumab deruxtecan

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Le trastuzumab deruxtecan en monothérapie est indiqué 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.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique :

« ENHERTU, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de 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.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 13/07/2022

Signature : Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique :

Le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 lié de façon covalente au deruxtecan (DXd), un inhibiteur de la topoisomérase I.

ENHERTU 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne conditionnelle depuis le 18/01/21 en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif (HER2+) non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 (troisième ligne de traitement et plus). Une autorisation d'accès précoce pré-AMM a aussi été octroyée à ENHERTU le 19 mai 2022 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2 ».

Le cancer de l'estomac constitue le 3ème cancer digestif le plus fréquent en France (6 557 nouveaux cas estimés en 2018), après le cancer colorectal et le cancer du pancréas¹. Parmi les patients atteints d'un cancer gastrique, 15% surexpriment HER2² et, compte tenu de la gravité de la maladie seuls 40 à 50% pourront bénéficier d'une 2ème ligne de traitement³ et 20 à 30% d'une 3ème ligne de traitement⁴.

L'adénocarcinome de l'estomac et de la jonction œsogastrique (JOG), a un pronostic très péjoratif. La survie nette standardisée à 5 ans des patients atteints est de l'ordre de 30% tout stade confondu, mais chute à moins de 5% au stade localement avancé ou métastatique, ce qui en fait l'une des tumeurs solides les plus mortelles^{5,6}. La médiane de survie globale en 2ème et 3ème ligne de traitement au stade avancé de la maladie est de seulement 4 à 11 mois pour le cancer de l'estomac et de la JOG^{7,8}. Au niveau national, il correspond au 4ème cancer le plus mortel avec un nombre de décès estimés de 4 272 patients en 2018¹.

Le cancer de l'estomac est une maladie invalidante, avec un impact majeur sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle.

La stratégie thérapeutique fondée principalement sur les recommandations françaises consiste en un traitement systémique par chimiothérapie, plus ou moins associée à une thérapie ciblée anti-HER2 chez les patients adultes atteints d'un cancer gastrique HER2+. Le choix de la chimiothérapie est réalisé en fonction de l'âge, de l'état général du patient, et du statut HER2 de la tumeur. A noter que le test de

¹ 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. Volume 1 - Tumeurs solides. Juillet 2018

² Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis. 2018 Aug;50(8):768-779

³ Guimbaud R, Louvet C, Ries P 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; 32:3520-26

⁴ Fanotto V, Uccello M, Pecora I et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. Oncologist 2017;22:1463-1469

⁵ Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

⁶ Yang D, Hendifar A, Lenz C, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

⁷ Le DT, Ott PA, Korytowsky B 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;19:32-38.e3

⁸ Shim HJ, Yun JY, Hwang JE et al. Prognostic factor analysis of third-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2011;14:249-56

surexpression HER2 est un test systématiquement réalisé en routine en 1^{ère} ligne de traitement au stade localement avancé ou métastatique.

Le traitement de première ligne du cancer de l'estomac HER2+ au stade localement avancé ou métastatique repose sur l'association de 5-FU (ou capécitabine), de cisplatine et de trastuzumab. Dans les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network), l'ajout du pembrolizumab au traitement de référence constitue également une option thérapeutique. Chez les patients en bon état général progressant après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie, un traitement de 2^{ème} ligne peut être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le choix de traitement de 2^{ème} ligne dépend de la thérapie antérieure et de l'état général du patient. Les traitements à privilégier sont le docétaxel ou l'irinotécan en monothérapie, ou encore l'association ramucirumab + paclitaxel. Il est à noter que les recommandations américaines du NCCN préconisent d'ores et déjà le T-DXd à cette ligne de traitement ainsi que le paclitaxel et l'association 5-FU + irinotécan comme autre option thérapeutique. La FDA a également approuvé le 4 mai 2022 T-DXd en traitement de 2^{ème} ligne. Une extension d'indication d'ENHERTU en monothérapie est actuellement en cours d'évaluation au niveau européen 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 un traitement à base de trastuzumab.

Les recommandations françaises en vigueur ne préconisent aucun traitement au-delà de la 2^{ème} ligne.

D'après le laboratoire demandeur, la population cible d'ENHERTU dans l'indication concernée par le présent dossier peut être estimée entre 79 et 116 patients par an.

L'efficacité et la tolérance du T-DXd chez les patients adultes, atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG HER2 positif, localement avancé ou métastatique, ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement ayant inclus une fluoropyrimidine, un sel de platine et du trastuzumab ont été évaluées au cours de l'étude pivot de phase II, J202, DESTINY-Gastric01. Il s'agit d'une étude multicentrique, ouverte et randomisée chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2+ avancé qui avait progressé sur 2 lignes de traitement antérieurs ou plus incluant une fluoropyrimidine et un agent à base de platine. La population cible qui fait l'objet de cette demande est la cohorte de patients atteints de tumeurs HER2+ (N = 188), dans laquelle les patients ont été randomisés pour recevoir soit une monothérapie T-DXd à la dose proposée (6,4 mg/kg Q3W), (N = 126) soit un traitement au choix du médecin (TPC), (N=62). Il est à noter que l'indication revendiquée est en accord avec les critères d'inclusion des patients de l'étude pivot.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient similaires entre les bras de traitement. 100% des patients étaient asiatiques, d'âge médian de 66 ans et majoritairement des hommes (76%). Les patients étaient lourdement pré-traités avec en médiane 2 lignes de traitements systémiques antérieures pour le stade avancé. Les plus fréquemment rapportés étaient le trastuzumab (98,9%), le ramucirumab (72,2%), la capécitabine (71,7%), le paclitaxel (70,6%) et le cisplatine (62,0%).

Efficacité

Le critère de jugement principal est le taux de réponse objective (TRO) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI). La survie globale (SG) est un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés sont la survie sans progression (SSP), la durée de réponse (DoR).

Dans la population en intention de traiter (ITT), à la date de la première analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off: 08/11/2019), soit une évaluation tumorale de 24 semaines, l'étude est positive avec :

- un TRO confirmé de 40,5 % (IC95 % [31,8 ; 49,6] dans le bras T-DXd contre 11,3 % (IC 5% [4,7 %-21,9 %]) dans le bras TPC (p<0,0001). Un TRO d'environ 40% est considéré cliniquement très pertinent dans le contexte et la population de patients ciblée.
- une médiane de SG cliniquement et statistiquement augmentée de 4 mois avec T-DXd [12,5 mois versus 8,4 mois ; [Hazard ratio (HR) = 0.59 (IC95% [0,39 ; 0,88] ; p=0,0097)].
- une médiane de SSP cliniquement et statistiquement augmentée de 2 mois avec T-DXd [5,6 mois versus 3,5 mois ; HR de 0.47 (IC95% [0.31 ; 0.71]) ; p=0.0003].

Les résultats ont été confirmés lors de l'analyse sur les données extraites au 03/06/2020. A cette date, la DoR était de 12.5 mois (IC95% [5.6 ; NE] chez les 50 patients ayant obtenu une réponse (TRO confirmé) contre 3.9 mois (IC95% [3.0 ; 4.9]) pour l'ensemble des groupes TPC.

Les résultats d'une étude de support de phase 2, ouverte, multicentrique, à un seul bras (N = 79) (U205, DESTINY-Gastric02) ont également été soumis pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de T-DXd (6,4 mg/kg en perfusion IV Q3W) chez les patients avec un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2+ non résécable ou métastatique qui avait progressé pendant ou après un traitement contenant du trastuzumab (2^{ème} ligne de traitement) dans une population caucasienne (24 sites aux Etats-Unis et en Europe).

Les mêmes critères de jugement que pour l'étude DESTINY Gastric01 ont été appliqués pour cette étude. Les résultats observés lors de la première analyse (09/04/2021) étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude DESTINY Gastric01 et confortent l'extrapolation des données d'efficacité dans la population caucasienne avec :

- Le TRO confirmé 38.0 % (IC95% [27.3 ; 49.6])
- La SG médiane de 12.1 mois (IC95% [8.6 ; NE] ; à la date d'extraction du 08/11/2021, la SG médiane était toujours de 12.1 mois (IC95% [9.4 ; 15.4]).
- La SSP médiane mise à jour était de 5.6 mois (IC95% [4.2 ; 8.3])

Tolérance

Concernant les données de tolérance dans le pool de patients présentant un cancer de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2+ (CG/JOG HER2+), au moins un évènement indésirable (EI) a été rapporté chez 100% des patients exposés au T-DXd dont la majorité était considérée comme liée au traitement. 72.9% des patients ont rapporté un EI de grade ≥ 3 , 40.2% un EI grave, 16.6% un EI ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement et 8.3% un EI d'évolution fatale contre 56.5%, 25.8%, 6.5% et 3.2% respectivement dans le bras TPC de l'étude J202 (population asiatique). Dans le pool de patients CG/JOG HER2+ exposés au T-DXd, les EI les plus fréquemment observés étaient de nature gastro-intestinale et hématologique en cohérence avec le profil de sécurité de T-DXd. Ces effets sont acceptables dans le contexte clinique des patients et gérables par des adaptations de dose ou prise en charge médicale. Les arrêts de traitement étaient principalement liés à la survenue d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) majoritairement de grade 1 et 2. Le risque de PID avec T-DXd reste le risque le plus important identifié avec T-DXd et fait l'objet de mesures de réduction du risque avec un suivi rapproché dans le PUT-RD et des recommandations de prise en charge décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Parmi les 19 patients (8.3%) dans le pool CG/JOG HER2+ ayant développé un EI d'évolution fatale, l'EI a été considéré comme relié au traitement par T-DXd chez deux d'entre eux (0.9%) (un patient ayant développé une pneumonie dans l'étude J202 et un autre ayant développé une pneumopathie interstitielle dans l'étude U205). Les autres EI d'évolution fatale étaient associés à une progression de la maladie ou à la COVID-19.

Des différences de profil de sécurité ont été observées entre la population caucasienne de l'étude U205 (2^{ème} ligne) et la population asiatique de l'étude J202 (à partir de la 3^{ème} ligne) en particulier une toxicité hématologique plus prononcée chez les patients asiatiques mais également des fréquences plus importantes de la diminution d'appétit et des pneumopathies interstitielles rapportées dans cette population. Bien que ces différences soient déjà décrites dans des études antérieures avec T-DXd dans d'autres indications, la comparaison directe du profil de sécurité entre les deux populations n'est pas évidente en raison des différences observées dans le design des études et des caractéristiques démographiques initiales des patients inclus. Le profil de sécurité dans la population caucasienne reste donc à confirmer dans le cadre de l'étude de phase III internationale DESTINY-Gastric04 en cours.

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais du questionnaire validé EQ-5D-5L et de son échelle visuelle analogique (VAS, *Visual Analogue Scale*) associée. La qualité de vie a également été mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (VAS, *Visual Analogue Scale*) validée du questionnaire EQ-5D. L'évolution des symptômes des patients au cours du suivi a été évaluée par le questionnaire validé et spécifique au cancer de l'estomac *Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric* (FACT-Ga). Dans l'ensemble des groupes de traitement, il n'a pas été observé de détérioration de l'état des patients dans le bras expérimental.

En conclusion, l'efficacité d'ENHERTU, démontrée sur des critères pertinents, s'accompagne d'un profil de tolérance déjà connu (cohérent avec le RCP d'ENHERTU) et jugé acceptable, sans dégradation de la qualité de vie par rapport au TPC.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « ENHERTU 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique :

Le trastuzumab deruxtecan 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. »