

N/Réf. : 6 771 970 4

**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
TRODELVY 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion. 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 : 11/11/2022

Nom du demandeur : Gilead

Dénomination du médicament : TRODELVY 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

DCI/nom de code : Sacituzumab Govitecan

Indication thérapeutique revendiquée :

TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux (RH) positifs / récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au préalable une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade métastatique.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «Trodelvy» dans la(les) indication(s) thérapeutique(s) :

« Trodelvy est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique. »

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.

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.

TRODELVY dispose d'une AMM centralisée depuis le 22 novembre 2021 en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. Il est actuellement disponible dans cette indication en Accès précoce post AMM.

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 son AMM centralisée (N° EU/1/21/1592/001). Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique :

TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un anticorps-conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) couplé au SN-38, métabolite actif de l'irinotécan, un inhibiteur de la topoisomérase I.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier des cancers chez la femme en France avec 58 459 nouveaux cas diagnostiqués et près de 12 146 décès rapportés en 2018. Il représente 33% des cancers féminins. Les cancers du sein peuvent être classés en différents sous-types définis à partir de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) et de l'expression des récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, Human Epidermal growth factor Receptor 2) au niveau des cellules tumorales. Historiquement, les cancers du sein étaient classés de façon dichotomique en tumeurs HER2+ (IHC [ImmunoHistoChimie] 3+ ou 2+ avec amplification en hybridation in situ [ISH+]) et tumeurs HER2- (IHC 0 ou 1+ ou IHC 2+ ISH-). Un changement de paradigme introduit la notion de faible expression de HER2 défini comme un score IHC 1+ ou 2+ ISH-. Ainsi l'indication revendiquée sur le critère HER2- comprend à la fois des patients avec une expression HER2- IHC 0, et des patients correspondant à la nouvelle entité « HER2 faible ».

Etude pivot

Le sacituzumab govitecan administré à la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours a été évalué dans l'indication revendiquée pour la présente demande dans l'étude de phase III IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Il s'agit d'une étude de supériorité, internationale, multicentrique, randomisée, stratifiée, en ouvert et en groupes parallèles. Cette étude compare l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur ([TPC] parmi éribuline, capécitabine, gemcitabine ou vinorelbine) chez les patients atteints d'un cancer du sein non résécable ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie et taxane quel que soit le stade et ayant reçu 2 à 4 lignes de chimiothérapies au stade métastatique. Si une récurrence a été observée dans les 12 mois après la chimiothérapie (néo)adjuvante, le traitement adjuvant a compté pour une ligne de chimiothérapie. Les patients inclus devaient être positifs pour les récepteurs hormonaux (RH+) et IHC≤2 ou ISH- concernant l'expression des récepteurs HER2. La population de l'essai est donc plus large que la définition associée aux tumeurs HER2- et l'indication revendiquée (HER2 IHC0, IHC1+, IHC2+/ISH-). La randomisation des patients a été stratifiée en fonction du nombre de chimiothérapies reçues dans le contexte métastatique (2 vs 3/4), la présence de métastases viscérales (oui vs non) et un traitement par hormonothérapie d'au moins 6 mois dans le contexte métastatique (oui vs non).

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (CRI), et les critères de jugements secondaires (hiérarchisés) étaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) évalué par le CRI, et le délai de détérioration de l'état de santé général / de la qualité de vie, douleur et fatigue évalués par le questionnaire spécifique EORTC-QLC-C30. Le recours à

un CRI en aveugle permet de limiter le biais d'évaluation des résultats dans un contexte d'étude menée en ouvert. L'analyse de la SSP faisait l'objet d'une analyse unique (à 350 événements environ), tandis que deux analyses intermédiaires (AI1 et AI2) étaient prévues avant l'analyse finale de la SG. Pour le cas où une différence statistiquement significative était observée lors d'une des analyses intermédiaires, celle-ci devenait l'analyse finale et les autres critères de jugement secondaires étaient hiérarchiquement testés.

Les données présentées correspondent à l'analyse finale du critère principal (SSP) à la date d'extraction des données du 3 janvier 2022 et de l'analyse intermédiaire n°2 (AI2) pour les résultats de SG, de TRO, de qualité de vie et de tolérance à la date d'extraction des données du 1^{er} juillet 2022.

Efficacité

Au total, 543 patients ont été randomisés dans un ratio 1:1 pour recevoir le sacituzumab govitecan (272 patients) ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC) (271 patients).

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la tumeur à l'inclusion étaient globalement similaires entre les deux groupes de traitement. Parmi les patients inclus, 39 (7,2%) avaient un statut IHC2+ sans confirmation par ISH. Il n'est pas exclu qu'une certaine proportion de ces patients correspondent à un statut ISH+. Ces patients seraient donc définis comme étant HER2+. Cette possibilité est confortée par la présence de 32 patients (5,9%) ayant reçu du trastuzumab (anti-HER2) parmi leurs traitements précédents. Il est toutefois peu probable que cette faible proportion de patients, potentiellement HER2+ incluse dans l'analyse soit de nature à influencer fortement les résultats observés. Une large majorité (n=517, 95,2%) des patients présentaient des métastases viscérales à l'inclusion.

Le nombre médian de lignes antérieures de chimiothérapie au stade métastatique était de 3 (plage : 0 à 8), 41,6% des patients avaient reçu 2 lignes de chimiothérapie au stade métastatique tandis que 58,4% avaient reçu 3 ou 4 lignes ; 38,3 % des patients avaient reçu un inhibiteur de CDK 4/6 pendant plus de 12 mois et 86,4% des patients avaient reçu au moins 6 mois d'hormonothérapie au stade métastatique.

Au 1^{er} juillet 2022, la durée médiane de suivi des patients de la population en intention de traiter (ITT) était de 13,80 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 10,68 mois dans le groupe TPC.

Dans la population ITT:

- SSP : différence des médianes de 1,5 pour le bras sacituzumab govitecan (5,5 mois versus 4 mois). Cette différence est considérée comme statistiquement significative (HR= 0,661, IC95 [0,529 ; 0,826] ; p<0,0003).
- SG : différence des médianes de 3,2 mois pour le bras sacituzumab govitecan (14,4 mois versus 11,2 mois). Cette différence est considérée comme statistiquement significative (HR= 0,789, IC95 [0,646 ; 0,964] ; p=0,0223).
- taux de réponse objective confirmée évalué par le CRI : augmenté de 7 points pour le sacituzumab govitecan (21% vs 14%, Odds Ratio = 1,625, p = 0,0348).

Des résultats de SSP et SG homogènes en faveur du sacituzumab govitecan sont observés dans la quasi-totalité des sous-groupes prédéfinis et notamment quel que soit le statut TROP2 (H-Score) et sur le nombre de lignes de chimiothérapies antérieures reçues au stade métastatique (2 vs 3 ou 4). Dans le sous-groupe de patients avec absence de métastase viscérale, le HR en survie globale est en faveur du bras TPC (3.831 [IC95 : 0.998, 14.707]), toutefois l'interprétation de ces données est délicate du fait d'un très faible nombre de patients (n=26, 4,8%). Une restriction de l'indication n'est pas envisagée.

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais du questionnaire spécifique EORTC QLQ-C30, et générique EQ-5D-5L, notamment le délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie, de la fatigue et de la douleur selon le questionnaire EORTC QLQ-C30. Dans un contexte d'étude en ouvert (questionnaires auto-complétés par les patients) ces données, bien qu'attendues, restent difficilement interprétables. Une différence statistiquement significative est toutefois observée entre le bras sacituzumab govitecan et le bras TPC concernant le délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie et fatigue.

Tolérance

Le profil de tolérance observé pour sacituzumab govitecan 10 mg/kg en intraveineuse à J1 et J8 tous les 21 jours est cohérent avec celui connu et décrit dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) de TRODELVY tel qu'utilisé dans le cadre de son AMM, et caractérisé essentiellement par des effets indésirables (EI) hématologiques (neutropénies, anémies), gastro-intestinaux et généraux (fatigue, alopecie, asthénie et perte d'appétit). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans l'étude TROPiCS-02. Une large majorité des patients traités par sacituzumab govitecan ou TPC ont présentés au moins un EI considéré comme lié au traitement (97,0% vs 87,1%). La proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave lié au traitement (EIG) était similaire entre les groupes (13,4% vs. 10,0%) tandis que la proportion de patients ayant présenté au moins un EI de grades ≥ 3 était plus élevée dans le groupe sacituzumab govitecan (64,6% vs. 51,4% respectivement). Les fréquences des EI liés au traitement ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient similaires entre les deux groupes (6,3% vs. 4,4%). A noter qu'après ajustement à la durée de traitement (exposition médiane de 4,11 mois pour sacituzumab govitecan vs 2,33 mois pour TPC), les incidences par année-patient (AP), des EIG, des EI de grades ≥ 3 et des EI ayant mené à l'arrêt du traitement étaient similaires entre le groupe sacituzumab govitecan et le groupe TPC. Au total, 6 patients sont décédés suite à un EI dans le groupe sacituzumab govitecan et aucun dans le groupe TPC. Parmi eux, 1 décès a été jugé lié au traitement (choc septique dans un contexte de colite neutropénique).

Les effets indésirables observés sont cohérent avec le profil de tolérance connu du sacituzumab govitecan, avec une toxicité hématologique marquée, dont des neutropénies (54,9% de grade ≥ 3) potentiellement associées à des infections (8,6% de grade ≥ 3 , dont 1,1% conduisant à l'arrêt du traitement).

Ces effets peuvent être pris en charge par des adaptations de dose, le recours au G-CSF ainsi qu'à une prise en charge symptomatique des diarrhées et préventive du risque émétogène. Cela se reflète par un taux limité d'arrêt définitif du traitement.

L'indication proposée est modifiée afin de s'aligner avec les critères d'inclusion de l'essai TROPiCS-02. Il est acceptable de ne pas limiter le nombre de lignes de chimiothérapie précédemment reçues avant traitement par sacituzumab govitecan.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament TRODELVY dans l'indication thérapeutique « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résecable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique »

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition de conditionnements conformes à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en vigueur considérant les éléments suivants :

- la spécialité est d'ores et déjà disponible sous le conditionnement conforme à son AMM
- la notice conforme à l'AAP diffère peu de celle de l'AMM ;
- la notice conforme à l'AAP sera transmise de façon dématérialisée à chaque prescription pour une nouvelle patiente dans le cadre de cet accès précoce (envoi par e-mail au prescripteur et mise à disposition sur la plateforme d'accès et de recueil des données),
- le médicament est administré en milieu hospitalier

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.