

Compte-rendu

Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie

Personnes en charge : Anissa BENLAZAR - Liora BRUNEL- Chantal TOULOT

CSP Onco-Hématologie

Séance du 06/12/2024

Ordre du jour

| N° | Points prévus à l'ordre du jour | Pour avis, audition, information, adoption ou discussion |
|-----|---|--|
| 1 - | Approbation du compte-rendu de la séance du 27/09 | Pour adoption |
| 2 | Point sur les déclarations publiques d'intérêts | Pour information |
| 3 | Demande d'accès précoce ENHERTU en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein non résécable ou métastatique HER2-faible ou HER2-ultra faible ayant reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique | Pour discussion |
| | | |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent sur site | Présent visio | Absent/excusé |
|----------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ATTIGNON Valéry | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BABAI Samy | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BAY Jacques-Olivier | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BERDAÏ Driss | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BOUTONNAT Jean | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| De COUCY Antoine | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DENANCE Micheline | Représentant association | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FONTENAY Franck | Représentant association | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GUILLERM | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GUILLOT Bernard | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| KEMPF Emmanuelle | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LAIGLE-DONADAY Florence | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PIERRE Sabrina | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PLANTAZ Dominique | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QUESNEL Bruno | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SCHMIDT Aline | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TALEB Amina | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DUPUY Camille | INCA | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| HOOG LABOURET Natalie | INCA | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BENLAZHAR Anissa | Cheffe de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BRUNEL Liora | Cheffe de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DEBARGE Margaux | Évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DEBIN Lise | Évaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| EL MOKH Oussama | Évaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | | |
|--------------------------|------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| FORNACCIARI Roxane | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ILLOUZ Jérémie | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MAMBOLE DEMA Agnès | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MARIAMPILLAI Kuberaka | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TURCRY Florence | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour,
[précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour]

OU

[signale les situations de conflits d'intérêts suivantes concernant le dossier X : [nom du membre], [nature du lien d'intérêt *ex. activité de consultant sur la période de xx à xx avec le laboratoire X, subvention de X montant reçu du laboratoire X le xx*] et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause. XX quitte la séance au moment de l'examen du dossier X.]

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts : OUI ou NON.

Liens identifiés

| Dossier | Nom Prénom | Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse) | Niveau de lien | Période | Si lien niveau 2 |
|---------|------------|---|----------------|---------|---|
| | | | | | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| | | | | | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| | | | | | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |

Dossiers

Autorisation d'accès précoce pré-AMM Enhertu, Etude DESTINY-Breast06 : Cancer du sein HER2-faible ou ultra-faible non résécable ou métastatique après au moins une hormonothérapie au stade métastatique)

| | |
|------------------------------|--|
| Numéro/type/nom du dossier | Autorisation accès précoce (AP1) Enhertu |
| Laboratoire(s) | Daiichi Sankyo |
| Direction médicale concernée | DMM1 |
| Expert(s) | |

Présentation du dossier

T Le laboratoire Daiichi Sankyo a déposé une demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM pour la spécialité Enhertu (trastuzumab deruxtecan 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion) dans l'indication suivante : «*Enhertu est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible ou ultra-faible non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique*».

La spécialité Enhertu dispose d'une AMM centralisée depuis le 18 janvier 2021. Une extension d'indication dans la situation clinique ci-dessus est actuellement en cours d'instruction au niveau Européen (EMA/H/C/005124/II/0048).

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande sont issues de l'étude DESTINY-Breast06 (NCT04494425), de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, menée en ouvert et en bras parallèles, comparant le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) vs. un traitement au choix de l'investigateur (capécitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) chez des patients atteints d'un cancer du sein non résécable ou métastatique RH+, HER2 faible (IHC 2+/ISH- et IHC 1+) ou ultra-faible (IHC >0<1+). Les patients inclus avaient déjà reçu au moins une ligne d'hormonothérapie, étaient non éligible à une autre hormonothérapie, et étaient naïfs de chimiothérapie au stade métastatique. Les critères de jugement ont été la survie sans progression (SSP) évaluée à l'aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) et la survie globale (SG) dans la population de patients RH+/HER2 faible et dans la population en intention de traiter (ITT).

Conclusions du CSP

Question posée :

| | |
|-------------------------------------|------|
| Votes | |
| Numéro/type/nom du dossier | |
| Laboratoire(s) | |
| Direction médicale concernée | DMM1 |
| Expert(s) | |
| Explication des votes | |
| Avis majoritaires | |
| Avis minoritaires | |
| Conclusions | |

Les Membres du CSP Onco-Hématologie soulignent les points suivants :

- Le T-DXd dispose déjà de plusieurs AMM en Europe, notamment pour le traitement du cancer du sein non résecable ou métastatique chez des patients de statut HER2-faible (ICH1+ ; ICH2+/ISH-) 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.
- Pour les patients HER2 faible (ICH1+ ; ICH2+/ISH-), l'indication pour la présente demande d'AP1 correspond donc à une prise en charge plus précoce dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'indication déjà autorisée post-chimiothérapie.
- Le statut HER2 ultra-faible (IHC >0<1+) est une nouvelle entité biologique.
 - Concernant l'étude pivot DESTINY-Breast06 :
 - 17,6% des patients inclus ont un statut HER2 ultra-faible (IHC >0<1+) ; 31,0% une hormonorésistance primaire (définie comme une rechute dans les 2 premières années de l'hormonothérapie adjuvante ou la progression dans les 6 premiers mois de l'hormonothérapie + CDK4/6i pour la maladie métastatique); 85,5% présentant des métastases viscérales et/ou 66,9% des métastases hépatiques,
 - L'analyse principale a démontré la supériorité de T-DXd sur son critère de jugement principal avec une réduction du risque de progression ou de décès de 38% par rapport à la chimiothérapie au choix de l'investigateur TPC (HR=0,62, IC95[0,51 ; 0,74] ; p<0,0001). La médiane de SSP était 13,2 mois dans le bras T-DXd et de 8,1 mois dans le bras TPC, soit un gain de +5,1 mois avec T-DXd.
 - Les résultats de SSP dans la population ITT (incluant les patients HER2 faible et ultra-faible) sont similaires,
 - Les données de survie globale (SG) sont préliminaires (40% de maturité à 18,6 mois de suivi médian) sans effet délétère à ce stade observé avec T-DXd par rapport à TPC
 - Les résultats disponibles concernant spécifiquement la population de patients de statut HER2 ultra-faible, bien que similaires aux résultats observés en ITT et HER2 faible, sont exploratoires et manquent de puissance en raison du faible nombre de patients inclus. Le demandeur doit apporter des éléments supplémentaires notamment en termes d'efficacité pour justifier la balance bénéfique /risque positive dans cette sous-population tenant compte du profil de toxicité du T-DXd et de l'impact potentiel sur la qualité de vie des patients. En l'absence de justification, une restriction de l'accès précoce aux patients avec un statut HER2 faible pourra être envisagée.
 - Un profil de toxicité observé de T-DXd conforme au profil de toxicité connu du T-DXd mais marqué par une proportion plus importante d'effets indésirables de grade ≥ 3 reliés au traitement que celle observée avec TPC dont 5 d'évolution fatale (les raisons étaient PID (n=2), sepsis (n=1), sepsis neutropénique (n=1) et détérioration de l'état général (n=1)),

- La nécessité d'aligner l'indication de l'accès précoce aux critères d'inclusions de l'étude DB06 en précisant que les patients doivent avoir déjà reçu au moins une ligne d'hormonothérapie au stade métastatique et ne plus être éligibles à une autre hormonothérapie. En effet, l'indication revendiquée correspond à une population de patients large et diffère de la population de l'essai incluant des patients plus sévères.

Enfin, il est indispensable de standardiser l'identification des patients de statut HER2 ultra-faible qui dépend aujourd'hui de l'expérience du praticien. Le demandeur doit apporter un état des lieux en France pour s'assurer de l'opérationnalité de l'accès précoce sur l'ensemble du territoire.

Références documentaires

Bardia et al. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast 06) 2024.