

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

**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 : 25 octobre 2024, complétée le 28 janvier 2025 et le 4 février 2025,

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 thérapeutique revendiquée : ENHERTU en monothérapie est indiqué 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.

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 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».

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
- Pièces jointes : 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.

ENHERTU 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab deruxtecan) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne conditionnelle depuis le 18 janvier 2021 en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 (troisième ligne de traitement et plus). Depuis, plusieurs extensions d'indication ont été accordées, notamment pour le traitement du cancer du sein non résecable ou métastatique chez des patients de statut HER2-faible (ICH1+ ou 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 sur la base des données de l'étude pivot Destiny-Breast04¹.

Le statut HER2 ultra-faible (IHC >0<1+) correspond à une nouvelle entité biologique.

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament. L'indication revendiquée chez les patients HER2 faible (ICH1+ ; ICH2+/ISH-) correspond à une prise en charge plus précoce dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'indication d'ores et déjà autorisée dans le cadre de l'AMM en post-chimiothérapie.

De plus, le 27 janvier 2025, la FDA a autorisé ENHERTU dans l'indication de la présente demande d'AP..

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, un inhibiteur de la topoisomérase I.

En France, le cancer du sein constitue le cancer le plus fréquent chez les femmes avec 61 214 cas estimés en 2023². Cette incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 64 ans. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Les hommes représentent moins de 1% des cas de cancer du sein³.

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. Le sous-type RH+/HER2- est le sous-type le plus fréquent, il est retrouvé chez 60 à 70% des patients atteints de cancer du sein. Concernant l'expression HER2, 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, IHC1+ ou IHC 2+/ISH-). Les études Destiny-Breast04 puis Destiny-

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>

² INCa. Panorama des cancers 2023 Disponible à : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

³ INCa. Cancer du sein chez l'homme. [Internet] Disponible à : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-l-homme> [Dernier accès le 28/09/2024]

Breast06 introduisent les notions de faible (score IHC 1+ ou IHC2+/ISH-) et ultra-faible expression (score IHC 0 avec marquage membranaire (IHC > 0 < 1+)) de HER2. Ces nouvelles définitions recourent donc en partie la définition donnée jusqu'ici aux cancers du sein HER2- (excluent les scores IHC 0 strict).

En France, la majorité des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (59% des cas dont 0,5% au stade local étendu) tandis que 29% des patients sont diagnostiqués à un stade avec extension régionale et 12% à un stade métastatique⁴. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 30% évolueront vers le stade métastatique⁵.

La prise en charge du cancer du sein RH+/HER2-faible et RH+/HER2-ultra-faible se base sur les recommandations de traitement du cancer du sein luminal (RH+/HER2-)⁶. Pour les patients qui ne sont pas ou plus éligibles à l'hormonothérapie, la chimiothérapie est le traitement standard.

D'après le laboratoire demandeur, la population cible d'ENHERTU dans l'indication concernée par le présent dossier peut être estimée entre 2 900 et de 4 900 patients par an en France.

Le diagnostic du statut HER2 est bien connu et il est standardisé par des recommandations françaises et internationales depuis de nombreuses années. Les statuts HER2-faible et HER2-ultra faible sont bien définis et déjà identifiables en pratique courante avec les tests diagnostiques disponibles en France.

L'efficacité et la sécurité du T-DXd ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast06, une étude de phase 3 randomisée, multicentrique et en ouvert qui a randomisé 866 patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+ avec expression HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) ou HER2-ultra-faible, telle que déterminée par le test PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) par une revue centralisée. Le statut HER2-ultra-faible (IHC 0 avec coloration membranaire, décrit comme IHC >0<1+ dans l'étude) est défini comme un marquage membranaire HER2 faible et incomplet, observé dans 10 % ou moins des cellules tumorales. Les patients étaient éligibles au traitement si (a) ils avaient présenté une progression de la maladie après au moins 2 lignes d'hormonothérapie en situation métastatique ou (b) ils avaient présenté une progression de la maladie après une ligne d'hormonothérapie en situation métastatique et avaient progressé dans les 24 mois suivant le début de l'hormonothérapie adjuvante, ou dans les 6 mois suivant le début de l'hormonothérapie de première ligne en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 au stade métastatique. Les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie au stade néoadjuvant ou adjuvant étaient éligibles s'ils avaient un intervalle sans maladie supérieur à 12 mois. L'étude excluait les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie pour une maladie avancée ou métastatique, les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire nécessitant un traitement par stéroïdes ou atteints d'une PID/pneumopathie inflammatoire au moment de la sélection, ou présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou importante, des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques, ou un indice de performance ECOG > 1.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit ENHERTU 5,4 mg/kg (N = 436) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines, soit une monochimiothérapie au choix de l'investigateur (N = 430, capécitabine pour 60 % des patients, nab-paclitaxel pour 24 % ou paclitaxel pour 16 %). La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation antérieure d'inhibiteurs de CDK4/6 (oui ou non), de l'utilisation antérieure de taxanes dans un contexte non métastatique (oui ou non) et du statut IHC HER2 des échantillons tumoraux (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC > 0 < 1+). Le traitement par ENHERTU était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints d'un cancer du sein en population HER2-faible évalué par un comité de revue indépendant (CRI) sur la base des critères RECIST v1.1. Les critères secondaires clés hiérarchisés étaient la SSP évaluée par le CRI sur la base des critères RECIST v1.1 dans la population totale (HER2-faible et HER2-ultra faible,

⁴ Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(11):1364-1382. doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA

⁵ INCa. Panorama des cancers 2023 Disponible à : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

⁶ <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>

population ITT), la survie globale (SG) chez les patients HER2-faible et la SG dans la population totale. Le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse (DR) étaient des critères d'évaluation secondaires.

Dans la population totale, les données démographiques et les caractéristiques tumorales à l'inclusion étaient similaires entre les groupes de traitement. Sur les 866 patients randomisés, l'âge médian était de 57 ans (plage : de 28 à 87 ans) ; 31 % étaient âgés de 65 ans ou plus ; 99,9 % étaient des femmes ; 53 % étaient caucasiens, 35 % étaient asiatiques et 1 % étaient noirs ou afro-américains. Les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (59 %) ou 1 (39 %) lors de l'inclusion ; 18 % avaient un score IHC > 0 < 1+, 55 % un score IHC 1+, 27 % un score IHC 2+/ISH- ; 67 % présentaient des métastases hépatiques, 32 % des métastases pulmonaires, 8 % des métastases cérébrales et 3 % des métastases osseuses uniquement. Les patients avaient reçu en moyenne 2 lignes d'hormonothérapie antérieure dans un contexte métastatique (plage : de 1 à 5), 17 % en ayant reçu 1 et 68 % en ayant reçu 2. Quarante-vingt-neuf pour cent des patients avaient reçu une hormonothérapie antérieure en association avec un traitement par inhibiteur de CDK4/6 dans un contexte métastatique, 47 % avaient reçu une anthracycline et 41 % avaient reçu une taxane dans le cadre non métastatique.

Les analyses d'efficacité et de tolérance présentées ci-dessous ont été réalisées avec un suivi médian de 19,0 mois dans le bras T-DXd et 18,3 mois dans le bras TPC pour la population HER2 faible et de 18,6 mois et 17,8 mois dans la population ITT.

Efficacité

- **SSP évaluée par le CRI en Population HER2 faible – Analyse finale (critère de jugement principal)** : La supériorité de T-DXd a été démontrée avec une réduction du risque de progression ou de décès de 38% par rapport au traitement de l'investigateur (Treatment of Physician's choice) TPC (HR=0,62, IC95[0,51 ; 0,74] ; p<0,0001).
- **SSP évaluée par le CRI en Population ITT – Analyse finale (critère de jugement secondaire hiérarchisé)** : La supériorité de T-DXd a été démontrée avec une réduction du risque de progression ou de décès de 37% par rapport au TPC (HR=0,63, IC95[0,53 ; 0,75] ; p<0,0001).
- **SG en population HER2 faible – Résultats intermédiaires (critère de jugement secondaire hiérarchisé)** : La différence n'est pas statistiquement significative sans toutefois, d'effet délétère observé
- **SG en population ITT – Résultats intermédiaires (critère de jugement secondaire hiérarchisé)** : Compte tenu d'une différence non statistiquement significative de la SG dans la population HER2 faible, l'analyse des résultats de SG dans la population ITT n'a pas été formellement testée.
- **TRO évalué par le CRI (Population ITT)** : le taux de réponse objective évalué par le BICR était plus élevé dans bras T-DXd (61,5%) que dans le bras TPC (36.7%)
- **DR évaluée par le CRI (Population ITT)** : la durée médiane de la réponse était de 13,7 mois dans le bras T-DXd vs. 7,3 mois dans le bras TPC, soit un gain de 6,4 mois avec le T-DXd.

Un bénéfice homogène en termes de SSP a été observé dans plusieurs sous-groupes prédéfinis, notamment selon l'expression de HER2 (IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), l'utilisation antérieure d'inhibiteurs de CDK4/6 (oui ou non), l'utilisation antérieure de taxanes dans un contexte non métastatique (oui ou non) et le nombre de lignes antérieures d'hormonothérapie dans un contexte métastatique.

Dans le sous-groupe HER2-ultra-faible (n=152), les résultats issus de l'analyse exploratoire sur la population HER2-ultra faible sont similaires à ceux rapportés dans la population HER2-faible et dans la population ITT sur l'ensemble des critères de jugement de SSP, SG, TRO et DR.

Tolérance

La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 851 patients (population SAS, Safety Analysis Set) : 434 patients dans le bras T-DXd et 417 dans le bras TPC

(quel que soit le statut d'expression de HER2). A noter que la durée médiane de traitement était près de 2 fois plus élevée dans le bras T-DXd (11,06 mois) que dans le bras TPC (5,62 mois).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans l'étude DB06. Le profil de tolérance d'ENHERTU est cohérent avec celui connu dans le cadre de l'AMM mais est marqué par une proportion plus importante d'effets indésirables versus bras comparateur. La proportion de patients ayant présenté au moins un EI de grades ≥ 3 était plus élevée dans le bras T-DXd que dans le bras TPC (respectivement 52,8% vs. 44,4%). La fréquence des EIG (20,3% vs. 16,1%) et des EIG considérés comme liés au traitement (10,6% vs. 5,8%) tendaient également à être plus élevée dans le bras T-DXd. Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient plus élevées dans le bras TPC (14,3% vs. 9,4%), cette proportion étant à mettre en regard de l'exposition au traitement près de 2 fois plus élevée dans le bras T-DXd. Enfin, 19 patients sont décédés à la suite d'un EI au cours du traitement, dont 11 (2,5%) dans le bras T-DXd et 6 (1,4%) dans le bras TPC. Parmi eux, 5 décès (1,2%) dans le bras T-DXd ont été jugés liés au traitement versus 0 dans le bras TPC (les raisons étaient pneumopathie interstitielle diffuse (PID) (n=2), sepsis (n=1), sepsis neutropénique (n=1) et détérioration de l'état général (n=1). Dans le cadre de l'AP, le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données prévoit des examens d'imagerie pulmonaire, de préférence par tomographie à émission de positons (TEP), toutes les 6 semaines et/ou en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire (mesures de suivi nécessaires à la prise en charge sans collecte de données).

L'indication revendiquée est modifiée pour préciser, en accord avec les critères d'inclusions et le design de l'étude DB-06, que les patients ne doivent pas être éligibles à l'hormonothérapie à la ligne de traitement considérée (potentiellement de nouveau possible après le traitement par T-DXd).

Au total, un rapport bénéfice/risque positif du traitement par ENHERTU dans l'indication revendiquée est donc fortement présumé.

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 :

« ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein non résecable 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 »

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 dans le cadre de l'AAP des conditionnements conformes à l'AMM, conditionnés dans une deuxième boîte, sur laquelle sera apposée une étiquette conforme à l'annexe étiquetage et contenant la notice papier validée dans le cadre de cette AAP.

Vincent Gazin
Directeur Adjoint Europe et Innovation