RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction Europe et Innovation
Pôle accès précoces et compassionnels
ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion ;
CIS 63648081

Saint-Denis,

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 2ème ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

Date du dépôt de la demande : le 27 mai 2026, complétée le 10 juin 2026, le 11 août 2026 et le 08 septembre 2026 ;

Nom du demandeur : DAIICHI SANKYO France

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

DCI/nom de code : Trastuzumab déruxtécan

Indication thérapeutique revendiquée :

- Enhertu en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif réséqué, présentant une maladie invasive résiduelle après un traitement néoadjuvant à base de taxane et ciblant HER2 (pour la sélection des patients fondée sur les biomarqueurs, voir rubrique 4.2 du RCP).

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 modifiée :

  « ENHERTU en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif réséqué, présentant une maladie invasive résiduelle après un traitement néoadjuvant à base de taxane et ciblant HER2 (pour la sélection des patients fondée sur les biomarqueurs, voir rubrique 4.2 du RCP). »

Directeur Europe et Innovation

Pierre-Olivier FARENQ 2026.09.18 15:39:39 +02'00'

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.ansm.sante.fr**

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.

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.ansm.sante.fr**

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 (trastuzumab déruxtécan) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dispose depuis le 18 janvier 2021 d'une AMM européenne dans plusieurs indications, notamment dans le cancer du sein non résécable ou métastatique :

- HER2-positif ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement à base d'anti-HER2
- 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,
- HER2-faible ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récidive de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.

La présente demande d'accès précoce porte sur une utilisation d'ENHERTU à un stade précoce du cancer du sein HER2-positif, en situation adjuvante chez des patients présentant une maladie invasive résiduelle.

La Food and Drug Administration (FDA) a autorisé le 15 mai 2026 ENHERTU dans l'indication faisant l'objet du présent avis, sur la base des données de l'étude pivot DESTINY-Breast05 (DB05).

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.

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 déruxtécan (T-DXd) est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2, lié au déruxtécan, un inhibiteur de la topoisomérase I.

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec 61 214 nouveaux cas estimés en 2023, et constitue la première cause de décès par cancer chez la femme. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 64 ans et la survie nette à 5 ans est estimée à 88 %. Environ 90 % des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce [1].
Les cancers du sein HER2-positifs (HER2+) représentent environ 15 à 20 % des cancers du sein[2] . Ce sous-type est historiquement associé à une évolution agressive et à un risque accru de récidive en l'absence de traitement ciblant HER2 [3].
Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ présentant une maladie invasive résiduelle dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques après traitement néoadjuvant, le trastuzumab emtansine (T-DM1) constitue actuellement le traitement adjuvant de référence[4].

L'efficacité et la sécurité du T-DXd ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast05, étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant le T-DXd au T-DM1, traitement standard, chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ présentant une maladie invasive résiduelle après traitement néoadjuvant et à haut risque de récidive. Le statut HER2+ (IHC 3+ ou HIS+) a été déterminé à l'aide du test

[1] Institut national du cancer (INCa). *Panorama des cancers en France / Edition 2026*
[2] Dumas E, et al. *The French Early Breast Cancer Cohort (FRESH): A Resource for Breast Cancer Research and Evaluations of Oncology Practices Based on the French National Healthcare System Database (SNDS).* Cancers (Basel). 2022;14(11):2671**.** doi:10.3390/cancers14112671.
[3] Institut national du cancer (INCa). Données relatives au statut HER2 dans le cancer du sein.
[4] European Medicines Agency. *Kadcyla (trastuzumab emtansine) – Product Information*.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.ansm.sante.fr**

PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) et du VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail en relecture centralisée.
Les patients étaient éligibles s'ils présentaient un cancer du sein HER2+ avec une maladie invasive résiduelle après traitement néoadjuvant et au moins un critère de risque élevé : inopérable à la présentation de la maladie (stades cliniques T4, N0-3, M0 ou T1-3, N2-3, M0) avec une maladie invasive résiduelle dans le sein ou les ganglions lymphatiques axillaires ou opérable à la présentation de la maladie (stades cliniques T1-3, N0-1, M0) avec un statut ganglionnaire (ypN1-3) positif après traitement néoadjuvant.
L'étude a exclu les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou de pneumopathie inflammatoire ayant nécessité un traitement par corticostéroïdes, présentant une PID/pneumopathie inflammatoire à la sélection, présentant une tumeur T1N0, présentant un score de performance ECOG > 1 ou ayant déjà reçu un traitement avec un anticorps conjugué anti-HER2.
Les patients ont reçu une radiothérapie adjuvante concomitante ou séquentielle, à la discrétion de l'investigateur, et une hormonothérapie conformément aux directives locales. Parallèlement à la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) thoracique chez tous les patients au moment de la sélection, ceux recevant une radiothérapie ont également bénéficié de TDM thoraciques régulières pendant la période de traitement et d'un TDM 40 jours après la fin du traitement.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir 14 cycles d'ENHERTU 5,4 mg/kg (N = 818) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines ou 14 cycles de trastuzumab emtansine (T-DM1) (N = 817) 3,6 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. Les patients ont été stratifiés sur le statut opératoire à la présentation de la maladie (opérable, inopérable), le statut pathologique ganglionnaire post-traitement néoadjuvant (positif, négatif), le statut des récepteurs hormonaux (positif, négatif) et le traitement néoadjuvant ciblant HER2 (monothérapie, bithérapie). Le traitement par ENHERTU a été administré pendant 14 cycles au maximum ou jusqu'à la récidive de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable.

La mesure principale du résultat d'efficacité était la survie sans maladie invasive (iDFS), définie comme le délai entre la randomisation et la première survenue de récidive locale ou régionale du cancer du sein invasif ipsilatéral, de récidive à distance, de cancer du sein invasif controlatéral ou de décès toutes causes confondues. Le critère d'évaluation secondaire clé de l'efficacité était la survie sans maladie (DFS), hiérarchisé. L'intervalle sans récidive à distance (DRFI), la survie globale (SG), ainsi que l'intervalle sans métastase cérébrale (BMFI) sont les critères d'évaluation secondaires, non hiérarchisés.

Dans la population totale, les données démographiques et les caractéristiques tumorales à l'inclusion étaient similaires entre les groupes de traitement. Sur les 1 635 patients randomisés, l'âge médian était de 50,5 ans (intervalle : 21 à 83 ans), 10,0 % des patients âgés de 65 ans ou plus ; 99,6 % de femmes ; 48,0 % de patients asiatiques,38,8 % de patients blancs, et 2,1 % de patients noirs. Les caractéristiques tumorales étaient les suivantes : 71,2 % des patients présentaient un statut HR positif et 28,8 % un statut HR négatif ; 52,3 % présentaient des tumeurs inopérables au moment du diagnostic (T4, N0-3, M0 ou T1-3, N2-3, M0) ; 80,6 % présentaient un statut ganglionnaire pathologique après traitement néoadjuvant (ypN1-3). Les caractéristiques du traitement néoadjuvant étaient les suivantes : 21,2 % des patients ont reçu un seul traitement néoadjuvant anti-HER2 (trastuzumab) ; 78,8 % ont reçu un double traitement néoadjuvant anti-HER2 principalement par l'association trastuzumab-pertuzumab ; Tous les patients avaient reçu une chimiothérapie à base de taxane, 50,3 % avaient également reçu une anthracycline et 47,6 % une chimiothérapie à base de platine. Les caractéristiques de la radiothérapie adjuvante étaient les suivantes : 37,0 % des patients ont reçu une radiothérapie adjuvante séquentielle et 56,1 % des patients ont reçu une Radiothérapie adjuvante concomitante.

Les analyses d'efficacité et de tolérance sont présentées ci-dessous.

Efficacité

- **iDFS** : la supériorité du T-DXd a été démontrée avec une réduction de 53 % du risque de récidive invasive ou de décès par rapport au T-DM1 (HR=0,47 ; IC95 % [0,34 ; 0,66] ; p<0,0001). À 3 ans, le taux d'iDFS estimé par analyse de Kaplan-Meier était de 92,4 % dans le bras T-DXd versus 83,7 % dans le bras T-DM1.
- **DFS** : la supériorité du T-DXd a également été démontrée (HR=0,47 ; IC95 % [0,34 ; 0,66]), avec des taux de DFS à 3 ans d'iDFS estimé par analyse de Kaplan-Meier de 92,3 % dans le bras T-DXd versus 83,5 % dans le bras T-DM1.
- **DRFI** : une réduction du risque de récidive à distance a été observée avec le T-DXd (HR=0,49 ; IC95 % [0,34 ; 0,71]).
- **Survie globale (SG)** : les données étaient encore immatures au moment de l'analyse (HR=0,61 ; IC95 % [0,34 ; 1,10]), ne permettant pas de conclure à ce stade sur un bénéfice en survie globale.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.ansm.sante.fr**

- **BMFI** : 17 événements (2,1 %) ont été rapportés sous T-DXd versus 26 (3,2 %) sous T-DM1 (HR = 0,64 ; IC95 % [0,35 ; 1,17]), sans différence statistiquement significative.

Tolérance
Le profil de tolérance du T-DXd dans l'étude DESTINY-Breast05 est cohérent avec son profil de sécurité connu. La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable, tous grades confondus, était comparable entre les groupes T-DXd et T-DM1. Certaines toxicités étaient toutefois plus fréquemment rapportées sous T-DXd, notamment les nausées, les vomissements et de la diminution du nombre de neutrophiles.

Le profil de sécurité est notamment marqué par le risque connu de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire avec T-DXd.

Une vigilance particulière est recommandée chez les patients recevant une radiothérapie concomitante au traitement par ENHERTU. Tout signe ou symptôme respiratoire doit faire l'objet d'une évaluation rapide et d'une prise en charge conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP.

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 tomodensitométrie (TDM), 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).

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 adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif réséqué, présentant une maladie invasive résiduelle après un traitement néoadjuvant à base de taxane et ciblant HER2 (pour la sélection des patients fondée sur les biomarqueurs, voir rubrique 4.2 du RCP). »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.ansm.sante.fr**