

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sacituzumab govitecan

TRODELVY

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pour
une indication ne disposant pas d'une AMM

Avis – 1er septembre 2021

- Maladie : Cancer du sein
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans le traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un **cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique**, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé.

Sommaire

01	Contexte	3
02	Indication	4
03	Posologie	4
04	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique	4
04.1	Gravité, rareté, caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
04.2	Existence de traitements appropriés	5
04.3	Mise en œuvre du traitement	6
04.4	Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité	6
04.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6
05	Conclusions de la Commission	11
06	Recommandation de la Commission	11
07	Informations administratives et réglementaires	12

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM du TRODELVY (sacituzumab govitecan), poudre pour solution à diluer pour perfusion administrable par voie intraveineuse (IV) dans l'indication suivante : « traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le sacituzumab govitecan est un anticorps-conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2).

Le médicament TRODELVY (sacituzumab govitecan) ne bénéficie pas encore d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée le 3 mars 2021 auprès des autorités compétentes.

Cette spécialité fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 4 novembre 2020 (et depuis le 1^{er} juillet 2021, d'autorisations d'accès compassionnel) dans le traitement des patients présentant un cancer du sein triple négatif métastatique notamment ayant précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement en situation avancée ou métastatique (dont un anti-PARP si présence d'une mutation germinale BRCA1/2) et un taxane (en situation néo-adjuvante, adjuvante ou avancée) sauf si inéligible à ce type de traitement.

L'ANSM a rendu un avis favorable en date du 24/08/2021 sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante : « traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé ».

02 INDICATION

▮ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé ».

03 POSOLOGIE

Cf. RCP en annexe de l'avis de l'ANSM

« La dose recommandée de sacituzumab govitecan est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Première perfusion : la perfusion doit être administrée sur une période de 3 heures.

Perfusions suivantes : la perfusion doit être administrée sur une période de 1 à 2 heures, si les perfusions précédentes ont été tolérées.

Les patients doivent être surveillés pendant chaque perfusion et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion pour détecter d'éventuels signes ou symptômes de réactions à la perfusion.

La vitesse de perfusion du sacituzumab govitecan doit être réduite, ou la perfusion interrompue, si le patient développe une réaction à la perfusion. L'administration du sacituzumab govitecan doit être définitivement arrêtée en cas de réactions à la perfusion engageant le pronostic vital.

Traitement préventif

Avant chaque dose de sacituzumab govitecan, il est recommandé d'administrer un traitement préventif des réactions à la perfusion et des nausées et vomissements chimio-induits ».

04 APPRECIATION DES CRITERES PREVUS A L'ARTICLE L.5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication concernée.

04.1 Gravité, rareté, caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

En France, il s'agit du cancer le plus fréquent chez les femmes avec 58 459 cas estimés en 2018¹. 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 63 ans. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme.

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. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides.

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 14 à 16% des cas, le TNBC n'exprime pas les récepteurs hormonaux (ni ER ni PgR) et ne surexprime pas les récepteurs HER2 (HER2-).

Le cancer du sein triple négatif métastatique est associé à un pronostic nettement péjoratif, avec une survie globale médiane de seulement 14,5 mois, et un taux de survie à 5 ans de 11,3%². Il s'agit d'une maladie invalidante avec un impact majeur sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

04.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique^{3,4}

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2.

Le niveau d'expression de PD-L1 n'est à ce jour pas un marqueur biologique d'intérêt pour la prise en charge du cancer du sein triple négatif, aucun traitement anti-PD-L1 n'est disponible en France dans cette indication, rendant la recherche de PD-L1 peu pertinente pour le moment⁵.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (*poly(ADP-ribose) polymérase*) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Il s'agit des seules thérapies ciblées disponibles à ce jour pour le cancer du sein triple négatif. Dans cette même population de patients mutés BRCA1/2, les sels de platine en monothérapie peuvent également constituer des alternatives de choix. En seconde ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés, les traitements de 1^{ère} ligne et plus sont le plus souvent des mono-chimiothérapies et vont dépendre essentiellement des traitements reçus précédemment et de leur antériorité :

- **en 1^{ère} ligne** sont préférés les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab⁶ peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés ;
- **en 2^{ème} ligne et plus**, il n'existe pas de traitement standard, des mono-chimiothérapies tels que la capecitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide sont utilisées. Globalement, le choix du traitement se fera selon les antécédents de traitement, les caractéristiques des patients et de leur maladie.

² Grinda T, Antoine A, Jacot W. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100114.

³ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 5.2021

⁴ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649.

⁵ A noter que les recommandations internationales du NCCN et européennes de l'ESMO préconisent l'atezolizumab + nab paclitaxel en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients exprimant PD-L1. Toutefois l'atezolizumab a obtenu un SMR insuffisant dans cette indication lors de son évaluation par la Commission de la Transparence en mars 2020. Le NCCN cite également l'association pembrolizumab + chimiothérapie qui est actuellement en cours de développement.

⁶ Bévacyzumab dispose d'une prise en charge dérogatoire en France pour le traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

4.2.2.1 Médicaments

Ce sont les monochimiothérapies préconisées à partir de la deuxième ligne de traitement tels que la capécitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide⁷. Le choix du traitement se fera selon notamment les antécédents de traitement et les caractéristiques des patients. Aucun de ces médicaments n'a actuellement une AMM spécifique dans le cancer du sein triple négatif à cette ligne de traitement.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il existe des traitements en seconde ligne et au-delà fondés principalement sur des monochimiothérapies.

4.2.3 Traitements appropriés

Compte tenu de l'efficacité limitée des monochimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes^{8,9}, il n'existe pas de traitements appropriés en alternative à TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

04.3 Mise en œuvre du traitement

S'agissant d'un traitement spécifique du cancer à visée curative pour une maladie dont le pronostic vital au stade avancé est engagé à court terme (médiane de survie de l'ordre de 14 mois au stade métastatique), la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

04.4 Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis en date du 24/08/2021 que l'efficacité et la sécurité de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sont fortement présumées dans l'indication : « Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé ».

04.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard

⁷ A noter que chez les patients avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP sont également une option thérapeutique à partir de cette ligne de traitement si non utilisés précédemment

⁸ Grinda T, Antoine A, Jacot W. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100114.

⁹ Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. Breast Cancer (Auckl) 2016; 10: 25-36.

d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

TRODELVY (sacituzumab govitecan) représente une nouvelle option de traitement du cancer du sein triple négatif qui est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé.

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur les résultats de l'étude **IMMU-132-05 (étude ASCENT)**¹⁰ de phase III, de supériorité, randomisée, en ouvert. Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capecitabine, gemcitabine ou vinorelbine), pour le traitement du cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de 18 ans ou plus ;
- Cancer du sein triple négatif confirmé par histologie ou cytologie sur la biopsie (ou autre échantillon) la plus récente, et selon les critères de l'*American Society of Clinical Oncologists/College of American Pathologists*. Le caractère triple négatif était défini par une expression <1% des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et un test négatif par hybridation *in-situ* pour le HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*) ;
- Maladie métastatique documentée par imagerie ;
- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (les maladies uniquement osseuses n'étaient pas incluses) ;
- Disponibilité d'une IRM cérébrale pour les patients présentant des métastases cérébrales. Ces patients devaient avoir une maladie du système nerveux central stable depuis au moins 4 semaines ;
- Maladie réfractaire ou en rechute après au moins 2 chimiothérapies de référence administrées dans le cadre du traitement du cancer du sein non-résécable, localement avancé ou métastatique. Un traitement adjuvant ou néo-adjuvant pouvait compter comme 1 ligne si la maladie avait progressé à un stade non-résécable, localement avancé ou métastatique dans les 12 mois suivant l'arrêt de ce traitement.
 - o Pour les patients avec une mutation BRCA1/BRCA2 ayant reçu un inhibiteur de PARP approuvé, ce traitement pouvait compter comme 1 des 2 lignes de traitement pour ce critère d'inclusion,
 - o Tous les patients devaient avoir reçu un traitement antérieur par taxane (sans prise en compte du stade de la maladie au moment de son administration). Les patients ayant une contre-indication ou étant intolérants aux taxanes étaient éligibles s'ils avaient initié au moins 1 cycle de taxane ayant conduit à l'observation de la contre-indication ou de l'intolérance ;
- Éligible à une chimiothérapie par eribuline, capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine ;
- Score de performance ECOG de 0 ou 1 ;

Cette étude a évalué la survie sans progression et la survie globale liées au sacituzumab govitecan dans deux populations d'intérêt :

- la population sans métastase cérébrale (Population BM-ve ; n=468 patients),
- la population totale (Population ITT), incluant également les patients avec métastases cérébrales

¹⁰ Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation par le comité de revue indépendant en aveugle (BICR) d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) dans la population sans métastase cérébrale [BM-ve]).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés – population BM-ve et ITT ont été :

- Survie globale (SG) en population BM-ve, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ;
- Survie sans progression (SSP) en population ITT ;
- Survie globale (SG) en population ITT.

4.5.2.1 Effectifs

Au total, 529 patients ont été randomisés (267 dans le groupe sacituzumab govitecan et 262 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [TPC]). Parmi eux, 482 ont reçu au moins 1 dose de traitement. La durée médiane de suivi des patients de la population ITT était de 10,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,3 mois dans le groupe TPC.

En population ITT, 61 patients avaient des métastases cérébrales (32 dans le groupe sacituzumab govitecan et 29 dans le groupe TPC), l'âge médian était de 54 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (99,3% dans le groupe sacituzumab govitecan et 100% dans le groupe TPC). Les patients avaient reçu précédemment des taxanes (100%), des anthracyclines (82%), du carboplatine (66%), des inhibiteurs PD-1 ou PD-L1 (27%) et des inhibiteurs de PARP (7%).

Parmi les patients qui avaient une mutation BRCA1/2, 10 sur 16 (62%) dans le groupe sacituzumab govitecan et 11 sur 18 (61%) dans le groupe chimiothérapie avaient reçu précédemment des inhibiteurs de PARP.

Parmi les 224 patients du groupe TPC qui ont reçu au moins 1 fois le traitement, 122 (54,5%) ont reçu l'eribuline, 43 (19,2%) la vinorelbine, 31 (13,8%) la gemcitabine et 28 la capecitabine (12,5%).

4.5.2.2 Efficacité

Résultats sur le critère de jugement principal

La médiane de survie sans progression dans la population sans métastases cérébrales (critère de jugement principal) a été de 5,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan versus 1,7 mois avec le TPC, soit un gain absolu de +3,9 mois avec sacituzumab govitecan (HR=0,41, IC_{95%} [0,32 ; 0,52]).

Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés

La médiane de survie globale dans population sans métastases cérébrales a été de 12,1 mois dans le groupe sacituzumab govitecan versus vs 6,7 mois dans le groupe TPC, soit un gain absolu de +5,4 mois (HR= 0,48, IC_{95%} [0,38 ; 0,59]).

La médiane de survie sans progression dans la population ITT a été de 4,8 mois avec sacituzumab govitecan et de 1,7 mois dans groupe TPC, soit un gain absolu de +3,1 mois en faveur de sacituzumab govitecan (HR=0,43, IC_{95%} [0,35 ; 0,54]).

La médiane de survie globale en ITT a été de 11,8 mois dans le groupe sacituzumab govitecan versus 6,9 mois dans groupe TPC, soit un gain médian absolu de + 4,9 mois (HR= 0,51, IC_{95%} [0,41 ; 0,62]).

Qualité de vie

Dans la mesure où l'étude ASCEND était réalisée en ouvert et que l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

4.5.2.3 Tolérance

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 476 patients : 258 dans le groupe sacituzumab govitecan et 224 dans le groupe TPC. La durée médiane de traitement était de 4,4 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et entre 1,0 et 1,6 mois dans le groupe TPC selon la mono-chimiothérapie reçue.

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,6% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 97,8% dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant présenté un EI de grade ≥ 3 a été de 72,1% et de 64,7% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

Les événements indésirables les plus fréquents ($> 20\%$) dans le groupe sacituzumab govitecan étaient des EI gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, constipation et vomissement), des EI hématologiques (neutropénies/diminution du nombre de neutrophiles et anémies) et des EI généraux tels que fatigue, alopecie, diminution de l'appétit, toux et douleurs abdominales. Dans le groupe TPC, il s'agissait d'EI gastro-intestinaux (nausée, constipation), hématologiques (neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles et anémie) et d'EI généraux (fatigue, diminution de l'appétit et dyspnée).

Les EI de grades 3-5 les plus fréquents ($> 10\%$ d'un groupe) étaient les neutropénies (34,5% vs 20,1%) et les diminutions du nombre de neutrophiles (20,9% vs 15,2%) respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC ainsi que les diarrhées (11,2% vs 0,9%) dans le groupe sacituzumab govitecan.

EI liés au traitement :

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 97,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 85,7% dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant présenté un EI de grade ≥ 3 considéré lié au traitement a été de 64,3% et de 46,9% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC. Les types d'EI jugés reliés aux traitements plus fréquents dans le groupe sacituzumab govitecan que dans le groupe TPC (différence $> 10\%$ entre les groupes) étaient les diarrhées (59,3% vs 12,1%), les nausées (57,0% vs 26,3%), les alopecies (46,1% vs 15,6%), les vomissements (29,1% vs 10,3%), les neutropénies (41,9% vs 25,0%), la fatigue (44,6% vs 30,4%) et les anémies (34,1% vs 23,7%).

Les EI de grades 3-5 jugés étaient la neutropénie (33,7% vs 19,6%), la diminution du nombre de neutrophiles (20,9% vs 14,7%) et la diarrhée (10,5% vs 0,4%) respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

EI grave :

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 26,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 28,1% dans le groupe TPC. La proportion de patients ayant présenté un EIG jugés liés au traitement a été de 15,1% et de 8,5% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 4,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 5,4% dans le groupe TPC.

Décès :

Un total de 4 EI ont conduit au décès du patient :

- 1 cas d'insuffisance respiratoire dans le groupe sacituzumab govitecan non jugé lié au traitement

- 3 (un sepsis neutropénique jugé lié au traitement, un sepsis et une dégradation de l'état général liés à la progression de la maladie, jugés non liés au traitement) dans le groupe TPC.

Evénements indésirables d'intérêt particulier :

Les EI d'intérêt particulier ont été sélectionnés sur la base du profil de tolérance observé dans les essais cliniques du sacituzumab govitecan et sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous :

	Sacituzumab govitecan N=258			TPC N=224		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
El gastro-intestinaux						
Diarrhée	168 (65,1)	29 (11,2)	0	38 (17,0)	2 (0,9)	0
Nausée	161 (62,4)	7 (2,7)	1 (0,4)	68 (30,4)	1 (0,4)	0
Vomissement	86 (33,3)	3 (1,2)	1 (0,4)	36 (16,1)	3 (1,3)	0
El hématologiques						
Neutropénie	168 (65,1)	125 (48,4)	46 (17,8)	99 (44,2)	65 (29,0)	30 (13,4)
Neutropénie fébrile	15 (5,8)	12 (4,7)	3 (1,2)	6 (2,7)	5 (2,2)	1 (0,4)
Thrombopénie	16 (6,2)	3 (1,2)	2 (0,8)	28 (12,5)	5 (2,2)	0
Anémie	101 (39,1)	24 (9,3)	0	62 (27,7)	13 (5,8)	0
Fatigue	168 (65,1)	ND	ND	112 (50,0)	ND	ND
Infections	137 (53,1)	24 (9,3)	2 (0,8)	80 (35,7)	13 (5,8)	7 (3,1)
Neuropathie	38 (14,7)	1 (0,4)	0	49 (21,9)	6 (2,7)	0
Hypersensibilité	88 (34,1)	3 (1,7)	0	46 (20,5)	3 (1,3)	0
El pulmonaires	2 (0,8)	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0

Tableau 1 : Evénements indésirables d'intérêt particulier – Etude ASCENT

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Le SN-38 (la fraction « petite molécule » du sacituzumab govitecan) est métabolisé par l'enzyme uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT1A1). Les variants du gène de l'UGT1A1, tels que l'allèle UGT1A1*28, donnent une enzyme à l'activité réduite. Les sujets qui sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ont potentiellement un risque accru de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'anémie et peuvent avoir un risque accru d'autres effets indésirables après l'instauration du traitement par sacituzumab govitecan¹¹.

4.5.3 Plan de développement

Le tableau ci-dessous résume les études cliniques à l'initiative du laboratoire en cours pour la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Participation de la France dans le programme d'étude	Disponibilité des données
IMMU-132-09	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert chez des patients avec un cancer du sein HR+/HER2 métastatique ou localement récurrent inopérable, après échec d'au moins 2,	Oui	En cours

¹¹ Pour plus de précisions, Cf. RCP de TRODELVY

	et pas plus de 4, schémas de chimiothérapie antérieurs pour une maladie métastatique		
IMMU-132-14	Etude longitudinal, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité à long terme du sacituzumab govitecan chez les patients continuant à recevoir le traitement dans des études Immunomedics	Non	En cours

4.5.4 Conclusion

Critères présumant le caractère innovant	<input checked="" type="checkbox"/> Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux sujets en termes d'efficacité <input checked="" type="checkbox"/> Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance
---	--

Au regard des critères satisfaits, TRODELVY (sacituzumab govitecan) est susceptible d'être innovant.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ▶ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.
- ▶ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée.
- ▶ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ▶ TRODELVY (sacituzumab govitecan), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication considérée.

06 RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : 06/08/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 24/08/2021 Date d'examen/adoption : 01/09/2021
Parties prenantes (dont associations de sujets et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TRODELVY 180 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon Code UCD: 34008 900 166 4 3
Demandeur	GILEAD
Classification ATC	Non disponible