



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS CONDITIONNEL 16 JUIN 2021

*trastuzumab déruxtécan*  
**ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Première évaluation

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.

Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 18 mois à compter de la date de cet avis sur la base des résultats de l'étude de phase III DESTINY-BREAST 02 (résultats sur la PFS attendus au plus tard mars 2022).

### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique en l'état actuel des données.

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les référentiels européens (ESMO 2020) et français, le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est fondé sur l'adjonction de deux anti HER2 : trastuzumab, pertuzumab associés à la chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel). En deuxième ligne, KADCYLA (trastuzumab emtansine) est aujourd'hui l'option privilégiée par toutes les recommandations. D'autres options telles que les associations lapatinib/capécitabine et trastuzumab/lapatinib sont également considérées comme des alternatives à ce stade de la maladie.

Récemment les recommandations américaines du NCCN 2021 ont intégré le tucatinib (en association au trastuzumab et à la capécitabine) en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine, avec un grade de recommandation niveau 1 (haut niveau de preuve), suite à la démonstration d'une supériorité en termes de survie sans progression et de survie globale dans une étude de phase II versus trastuzumab et capécitabine.

**Place d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans la stratégie thérapeutique :**

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est une option de traitement en 3<sup>ème</sup> ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis des alternatives disponibles reste à préciser. A noter que l'étude de phase II non comparative l'ayant évalué n'a inclus que des patientes en bon état général et que les métastases cérébrales actives faisaient parties des critères de non-inclusion.

La Commission rappelle qu'à cette même ligne de traitement, il existe une alternative de meilleur niveau de preuve représentée par le tucatinib [TUKYSA] (AMM obtenue le 11/02/2021).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	ENHERTU en monothérapie est indiqué 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.
SMR	<b>MODERE</b> La Commission <b>conditionne le maintien du SMR modéré</b> à la réévaluation d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans un délai maximum de 18 mois à compter de la date de cet avis sur la base des résultats de l'étude de phase III, DESTINY-BREAST 02 (résultats sur la PFS attendus au plus tard mars 2022).
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la qualité peu robuste de la démonstration de son efficacité en termes de taux de réponse tumorale issue d'une étude de phase II non comparative et sur une population hétérogène (allant de 2 à plus de 5 lignes de traitements antérieurs pour le stade avancé),</li> <li>- de l'absence d'évaluation de la qualité de vie,</li> <li>- du profil de tolérance du trastuzumab déruxtécán marqué notamment par la survenue d'événements indésirables (EI) graves dans plus d'un quart des cas et d'EI de grades <math>\geq 3</math> dans plus de deux tiers des cas et,</li> <li>- de l'existence d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie,</li> </ul> la Commission considère qu'en l'état actuel des données, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.
ISP	ENHERTU n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est une option de traitement en 3 <sup>ème</sup> ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis des alternatives disponibles reste à préciser. A noter que l'étude de phase II non comparative l'ayant évalué n'a inclus que des patientes en bon état général et que les métastases cérébrales actives faisaient parties des critères de non-inclusion. La Commission rappelle qu'à cette même ligne de traitement, il existe une alternative de meilleur niveau de preuve représentée par le tucatinib [TUKYSA] (AMM obtenue le 11/02/2021).
Population cible	Environ 2 000 nouveaux patients par an.
Recommandation	Dans le contexte où il existe de nombreuses DCI à base de trastuzumab qui majorent le risque de confusion et que des antécédents de confusion ont été rapportés avec le trastuzumab et le trastuzumab emtansine, la Commission attire l'attention des professionnels des pharmacies à usage intérieur sur l'importance de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine afin d'éviter des erreurs médicamenteuses.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication suivante : « ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2. »

L'AMM d'ENHERTU fondée sur une étude de phase II non comparative est **conditionnelle** à la soumission des résultats d'une étude de phase III comparative versus un traitement actif. Les données devront être soumises à l'EMA au plus tard en mars 2022.

L'ENHERTU se compose d'un anticorps monoclonal avec la même séquence d'acides aminés que celle du trastuzumab, qui cible le récepteur HER2, couplé à un cytotoxique le déruxtécan (DXd) qui est un dérivé de l'irinotécan.

L'ANSM a octroyé le 30/09/2020, une ATU de cohorte « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique qui ont reçu au moins deux lignes de traitements anti-HER2 au préalable, à la phase métastatique ». Le libellé de l'ATU de cohorte est superposable à celui de l'AMM.

## 02 INDICATION

---

**« ENHERTU en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2. »**

## 03 POSOLOGIE

---

« Posologie et mode d'administration :

Enhertu doit être prescrit par un médecin et administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxtécan) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Enhertu ne doit pas être remplacé par le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Les patients traités par le trastuzumab déruxtécan doivent avoir un statut tumoral HER2 positif documenté, défini comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou comme un ratio  $\geq 2,0$  par hybridation in situ (HIS) ou hybridation in situ en fluorescence (FISH), déterminés en utilisant un dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV) portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé.

La dose recommandée d'Enhertu est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. En fonction de la tolérance du patient, des antiémétiques peuvent être administrés

conformément à la pratique locale pour la prévention ou la prise en charge des nausées et vomissements. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

En situation métastatique, le cancer du sein avec surexpression de HER2 (surexpression mesurée par immunohistochimie IHC3+ ; ou IHC2+ et amplification du gène HER2 en FISH) représente environ 20% des cas de cancer du sein.

Le cancer du sein métastatique HER2 positif reste une maladie incurable. Bien que le traitement avec des thérapies anti HER2 ait amélioré les résultats d'efficacité chez les patientes ayant une tumeur non résecable ou métastatique notamment en survie globale. La maladie progresse inévitablement avec surtout, l'incidence des métastases cérébrales, pour lesquelles les options de traitement efficaces sont limitées ; elles peuvent concerner près de la moitié des patients.

A ce stade, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, la médiane de survie est estimée à 4 à 5 ans<sup>1,2</sup> chez des patientes dont l'âge médian est de 53 ans en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement<sup>3</sup>. En 3<sup>ème</sup> ligne de traitement post-trastuzumab emtansine (TDM-1), les résultats de la cohorte ESME suggèrent une médiane de survie globale de 19 mois<sup>4</sup>.

Selon les référentiels européens (ESMO 2020<sup>5</sup>) et français<sup>6,7,8,9</sup>, le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est fondé sur l'adjonction de deux anti HER2 : trastuzumab, pertuzumab associés à la chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel). En deuxième ligne : trastuzumab emtansine (KADCYLA) est l'option privilégiée aujourd'hui par toutes les recommandations. D'autres options telles que les associations lapatinib/capécitabine et trastuzumab/lapatinib sont également considérées comme des alternatives à ce stade de la maladie. Récemment les recommandations américaines du NCCN (2021) ont intégré le tucatinib (en association au trastuzumab et à la capécitabine) en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine, avec un grade de recommandation niveau 1, suite à la démonstration d'une supériorité dans une étude de phase III versus trastuzumab et capécitabine.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles notamment après échec de deux anti-HER2. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives améliorant la survie globale et la qualité de vie chez ces patients.**

---

<sup>1</sup> Larionov AA. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. *Front. Oncol.* 2018;8:8:89.

<sup>2</sup> Swain SM et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734.

<sup>3</sup> Baselga J et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 366(2):109–119.

<sup>4</sup> Rapport Unicancer. Unicancer report summary. 2019.

<sup>5</sup> Cardoso E Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 2020; (12) : 1623-49.

<sup>6</sup> Gligorov J et al. Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice -St Paul de Vence. 2015. <https://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr/wp-content/uploads/2017/01/RPC-2015-RESUME-SITE.pdf>

<sup>7</sup> <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-remagus-cancer-du-sein-gustave-roussy-institut-curie-2019-2021.pdf> Cottu P et Delaloge S. Cancers et pathologies du sein attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2019-2020. Référentiel diagnostique et thérapeutique sein - remagus 2019-2021.

<sup>8</sup> <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/sein-principes-de-prise-en-charge#section-4407>

<sup>9</sup> <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/02/PRA-SEI-1911SEIN.pdf> Bachelot T et al. Onco-Aura. Réseau régional de cancérologie. Cancer du sein. Les référentiels. 2019.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux sont les médicaments utilisés et indiqués au même stade de la stratégie thérapeutique qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán), c'est-à-dire après au moins deux lignes de traitements anti-HER2. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées, sur la base de leur AMM ou de recommandations reconnues (ESMO, St Paul de Vence, référentiels régionaux,...).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR <i>Indiquer entre parenthèses lorsqu'il y a eu un ISP</i>	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui/non
TYVERB (lapatinib) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Tyverb est indiqué, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) : - en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.	16/07/2008	Important	Compte tenu d'une part, de l'amélioration observée par l'association TYVERB + XELODA par rapport à XELODA en monothérapie en termes de temps médian jusqu'à progression et d'un profil de tolérance acceptable, mais d'autre part, de l'absence de démonstration sur la survie globale, la Commission de la Transparence considère que TYVERB, en association avec XELODA, apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2, chez les patientes en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et le trastuzumab.	Oui
		- en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.	25/06/2014	Modéré	TYVERB, en association au trastuzumab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> , inexistante) par rapport à la prise en charge habituelle du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs.	
HALAVEN** (éribuline) <i>Eisai</i>	Non	HALAVEN est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie	20/07/2011	Important	HALAVEN apporte une <b>amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV)</b> dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade métastatique ou localement avancé et dont la maladie a progressé après un traitement antérieur ayant	Oui

		a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie.			comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements	
			23/09/2015 (réévaluation)	Important	En 3 <sup>ème</sup> ligne et plus : Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN en 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, confirmant les résultats précédemment appréciés par la Commission, HALAVEN continue à apporter une <b>amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)</b> .	
			21/11/2018 (réévaluation)	Important	En 3 <sup>ème</sup> ligne et plus : Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN en 3 <sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu précédemment attribuée par la Commission à savoir <b>une ASMR mineure (IV)</b> dans la stratégie thérapeutique.	
KADCYLA*** (trastuzumab emtansine) Roche	Oui	KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : - avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou - avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.	19/03/2014	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'amélioration observée par le trastuzumab emtansine (KADCYLA) en monothérapie par rapport à l'association lapatinib (TYVERB) + capécitabine (XELODA) en termes de survie sans progression et de survie globale et d'un profil de tolérance acceptable, la Commission de la Transparence considère que KADCYLA, en monothérapie apporte une <b>amélioration du service médical rendu importante (ASMR II)</b> dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\* inscrit sur la liste en sus dans l'indication : « *En 3<sup>ème</sup> ligne et plus : En monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.* »

\*\*\* inscrit sur la liste en sus dans l'indication : « *En monothérapie, traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : •avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou •avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.* »

**TUKYSA** (tucatinib) a obtenu le 11/02/2021 une AMM dans l'indication « en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2 ».

Il fait l'objet d'une ATU de cohorte débutée le 09/12/2020. Le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine est recommandé par l'ESMO 2020 chez les patientes précédemment traitées avec du trastuzumab, du pertuzumab et du T-DM1. Cette spécialité est en cours d'évaluation par la CT, elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

Compte-tenu d'un développement concomitant entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) et TUKYSA (tucatinib), aucune donnée comparative n'est actuellement disponible.

La chimiothérapie notamment à base de capécitabine (XELODA et génériques) est préconisée en association au trastuzumab (HERCEPTIN et biosimilaires) sur la base de recommandations validées (ESMO, St Paul de Vence, référentiels régionaux...) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein non résecable ou métastatique HER2+ ayant reçu au moins deux lignes antérieures de thérapies HER2+, elle est donc retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) sont tous les médicaments cités-dessus.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité ENHERTU dispose d'une AMM aux Etats Unis avec un libellé superposable à celui en Europe. Au Japon, l'AMM a été octroyée le 25/03/2020 avec le libellé suivant : « traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une chimiothérapie. »

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Population de l'AMM
Allemagne	En cours	Population de l'AMM
Pays-Bas	Non Dossier non déposé à ce jour	
Belgique	Non Dossier non déposé à ce jour	
Espagne	Non Dossier non déposé à ce jour	
Italie	Non Dossier non déposé à ce jour	

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé par le laboratoire comporte :

- une étude de phase II non comparative DESTINY-BREAST 01, analysée ci-dessous,
- une comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau (cf. rubrique « 7. 4.2 Autres données »).

### 07.1 Efficacité

#### Etude DESTINY-BREAST 01

	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with T-DM1.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03248492
Objectif principal de l'étude	Déterminer la dose recommandée (Partie 1) et démontrer l'efficacité (Partie 2) en termes de taux de réponse objective globale du trastuzumab déruxtécane chez des patientes avec un cancer du sein métastatique ou non résécable HER2+ et précédemment traitées par 2 traitements anti-HER2, dont le trastuzumab emtansine (T-DM1).
Type de l'étude	Etude de phase II <b>non comparative</b>
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : <b>25/09/2017</b> Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : <b>21/03/2019</b> Etude conduite dans des 72 sites aux Etats-Unis, Canada, Japon, Corée du Sud, Belgique, France, Italie, Espagne, et Royaume-Uni.

<p><b>Principaux critères d'inclusion</b></p>	<p>Les principaux critères d'inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hommes ou femmes âgés <math>\geq 20</math> ans au Japon et en Corée du Sud, <math>\geq 18</math> ans dans d'autres pays</li> <li>- présence d'un cancer du sein : <ul style="list-style-type: none"> <li>o non résécable ou métastatique</li> <li>o avec une surexpression HER2+ confirmée selon les recommandations ASCO-CAP169 et évaluée dans un laboratoire central (les patients avec des récepteurs œstrogènes/progestérone positifs [RH+] pouvaient être inclus s'ils étaient HER2+)</li> <li>o résistant ou réfractaire au T-DM1 avec une progression clinique ou radiographique documentée de la maladie pendant ou après le traitement avec T-DM1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la partie 2b, les patients devaient avoir interrompu le traitement par T-DM1 pour des raisons autres qu'une maladie résistante ou réfractaire</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- disponibilité d'un échantillon de tumeur adéquate pour la confirmation du statut HER2 par un laboratoire central</li> <li>- présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST version 1.1</li> <li>- fonction cardiaque FEVG <math>\geq 50</math> %</li> <li>- score de performance ECOG PS 0 ou 1</li> <li>- fonction de la moelle épinière adéquate définie comme une numération globules blancs <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, numération plaquettaire <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> et taux d'hémoglobine <math>\geq 9,0</math> g/dL</li> <li>- fonction rénale adéquate, définie comme une clairance à la créatinine <math>\geq 30</math> mL/min</li> <li>- fonction hépatique adéquate, y compris une insuffisance hépatique légère à modérée, définie comme un taux de bilirubine totale <math>\leq 3 \times</math> limite supérieure à la normale (LSN) (y compris les patients atteints du syndrome de Gilbert ou des métastases hépatiques ou autres étiologies) et taux d'ASAT/ALAT <math>\leq 5 \times</math> LSN</li> <li>- fonction de coagulation sanguine adéquate, définie comme un rapport normalisé international et un temps de thromboplastine partiel activé <math>\leq 1,5 \times</math> LSN</li> <li>- hommes ou femmes en âge de procréer devant prendre une contraception efficace.</li> </ul>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<p>Les principaux critères de non-inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, insuffisance cardiaque congestive symptomatique (classe 2 à 4 selon la classification de la <i>New York Heart Association</i>), angor instable, ou arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement dans les 28 jours avant la randomisation</li> <li>- prolongation QTc à <math>&gt;470</math> msec (femmes) ou <math>&gt;450</math> msec (hommes)</li> <li>- antécédents de pneumopathie interstitielle (ILD) ou de pneumonie non infectieuse ayant nécessité un traitement par corticoïdes ou présence/suspicion de pneumopathie interstitielle ou de pneumonie à l'inclusion</li> <li>- métastases cérébrales non traitées, symptomatiques ou nécessitant un traitement pour contrôler les symptômes, et antécédents de radiothérapie, chirurgie ou autre thérapie, y compris les corticoïdes ou les anticonvulsivants pour contrôler les symptômes des métastases cérébrales dans les 2 mois (60 jours) suivant la randomisation. Le protocole prévoyait l'inclusion d'environ 30 patients (20% des 150 patients prévus pour recevoir la dose recommandée pour la phase II) ayant des métastases cérébrales inactives (stables et traitées) dans la phase de détermination de la dose</li> <li>- maladie cornéenne significative selon l'avis de l'investigateur</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère à d'autres anticorps</li> <li>- Infection non contrôlée nécessitant des antibiotiques, antiviraux ou antifongiques systémiques</li> <li>- infection au VIH, au VHB ou VHC</li> <li>- antécédents d'autres cancers, à l'exception d'un cancer de la peau non mélanique traité de manière adéquate, d'une maladie in situ traitée de manière curative ou d'autres tumeurs solides traitées de manière curative, sans aucun signe de maladie depuis <math>\geq 3</math> ans</li> <li>- traitement préalable avec un anticorps conjugué à base d'un dérivé de l'exatécan (inhibiteur de la topoisomérase I)</li> <li>- toxicité non résolue d'un traitement anticancéreux antérieur, définie comme une toxicité (autre que l'alopécie) non encore résolue au grade <math>\leq 1</math> à l'inclusion. Les patients ayant des toxicités chroniques de grade 2 pouvaient être éligibles selon la décision de l'investigateur (par exemple, la neuropathie de grade 2 induite par la chimiothérapie)</li> <li>- événement(s) de tolérance non résolu(s) du traitement anticancéreux précédent</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>L'étude DESTINY-BREAST 01 était construite en 2 parties (Figure 1) :</p> <p><b>Partie 1 :</b></p> <p>La partie 1 a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant progressé pendant ou après le traitement par T-DM1 et comprenait elle-même 2 étapes séquentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une analyse pharmacocinétique (PK) (N=65) dans laquelle les patientes ont été randomisées selon un ratio d'allocation 1:1:1 pour recevoir 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg ou 7,4 mg/kg de trastuzumab déruxtécan par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Les résultats de l'étude de PK ont permis d'identifier 2 doses qui ont été testées dans la phase de détermination de la dose. A noter que les doses identifiées (5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg) correspondent à celles également identifiées au cours de l'étude DS8201-A-J101 de phase I.</li> <li>• Une phase de détermination de la dose (N=54) dans laquelle les patientes ont alors été testées entre trastuzumab déruxtécan à la dose de 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg afin d'identifier la dose recommandée pour la Partie 2 (RP2D). La dose recommandée a été de 5,4 mg/kg.</li> </ul> <p>La randomisation de la Partie 1 était stratifiée selon la région géographique (Asie vs. le reste du Monde).</p> <p><b>Partie 2 :</b></p> <p>La partie 2 (N=134) a donc évalué la dose de trastuzumab déruxtécan recommandée précédemment à 5,4 mg/kg. Elle comprenait 2 cohortes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte de la partie <u>2a</u> (N= 130) qui a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein non résecable ou métastatique qui avaient été précédemment traitées par le T-DM1 et étaient considérées comme résistantes ou réfractaires, correspondant à des patientes en progression de leur maladie.</li> <li>• Cohorte exploratoire de la partie <u>2b</u> (N=4) qui a inclus des patientes qui avaient arrêté le traitement par T-DM1 pour une autre raison que la progression de la maladie (patientes intolérantes au T-DM1). Seul un maximum de 10 à 15 patients était prévu pour l'inclusion dans cette cohorte.</li> </ul> <p>La Partie 2 n'était pas comparative.</p> <p><b>Figure 1 : Etude DESTINY-BREAST 01 – Schéma de l'étude</b></p>

	<p>Source : CSR d'après Figure 16 page 23</p> <p>La forme lyophilisée (100 mg à diluer dans 5 ml), qui est celle commercialisée, a été utilisée pour 108 patientes dans la partie 2 de l'étude DESTINY-BREAST 01 (voir amendements au protocole). Les études pharmacocinétiques prévues au protocole de l'étude DESTINY-BREAST 01 ont montré l'équivalence entre la forme congelée et la forme lyophilisée et ont permis d'identifier la dose recommandée pour la partie 2 de l'étude DESTINY-BREAST 01.</p>												
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Trastuzumab déruxtécan administré tous les 21 jours par voie intraveineuse (IV) aux doses de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Partie 1 : 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg ou 7,4 mg/kg</li> <li>- Partie 2 : 5,4 mg/kg</li> </ul> <p><u>Traitements concomitants :</u> Des facteurs de croissance hématopoïétiques pouvaient être utilisés à visée prophylactique ou thérapeutique, selon l'avis clinique de l'investigateur. Un traitement prophylactique ou curatif des EI induits par le médicament de l'étude pouvait être instauré suivant l'avis de l'investigateur et selon les directives de l'établissement.</p> <p>L'utilisation concomitante de compléments alimentaires, de médicaments non prescrits par l'investigateur et de traitements alternatifs/complémentaires était découragée, mais pas interdite.</p> <p><u>Règles de décroissance de dose pour toxicité :</u> Les règles de décroissance de dose étaient établies en fonction de la dose administrée à l'inclusion :</p> <table border="1" data-bbox="453 1375 1445 1509"> <thead> <tr> <th>Dose à l'inclusion</th> <th>1<sup>ère</sup> réduction de dose</th> <th>2<sup>ème</sup> réduction de dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>6,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>5,4 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>3,2 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	Dose à l'inclusion	1 <sup>ère</sup> réduction de dose	2 <sup>ème</sup> réduction de dose	7,4 mg/kg	6,4 mg/kg	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	5,4 mg/kg	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	4,4 mg/kg	3,2 mg/kg
Dose à l'inclusion	1 <sup>ère</sup> réduction de dose	2 <sup>ème</sup> réduction de dose											
7,4 mg/kg	6,4 mg/kg	5,4 mg/kg											
6,4 mg/kg	5,4 mg/kg	4,4 mg/kg											
5,4 mg/kg	4,4 mg/kg	3,2 mg/kg											
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Le critère de jugement principal de l'étude était le <b>taux de réponse objective</b>, défini parmi les patientes ayant reçu la dose recommandée (RP2D = 5,4 mg/kg) dans la Partie 1 et la Partie 2, par la proportion de patientes ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP), <u>confirmée et évaluée par un Comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST Version 1.1</u> en population en intention de traiter (ITT)</p>												
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Les critères de jugement secondaires étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux de réponse objective confirmée (ORR) évalué par l'investigateur, défini comme la proportion de patientes avec une réponse complète RC ou partielle RP selon les critères RECIST Version 1.1</li> <li>- Le taux de contrôle de la maladie (DCR : <i>disease control rate</i>), défini comme la proportion de patientes avec une réponse complète RC, partielle RP ou maladie stable (SD : <i>stable disease</i>) évalué par un Comité de revue indépendant et par l'investigateur</li> <li>- Le taux de bénéfice clinique (CBR : <i>clinical benefit ratio</i>), défini comme la proportion de patientes avec une réponse complète RC, partielle RP ou maladie</li> </ul>												

	<p>stable depuis <math>\geq 183</math> jours évalué par un Comité de revue indépendant et par l'investigateur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La durée de réponse définie comme le délai entre la date de la première documentation de la réponse objective (RC ou RP) et la date de la première documentation objective de la progression ou du décès quelle qu'en soit la cause évaluée par un Comité de revue indépendant</li> <li>- La survie sans progression (PFS) définie comme le délai entre la date de randomisation et la première documentation de la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. La progression radiologique était déterminée par un Comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1.1. La progression clinique sans documentation radiologique de progression selon les critères RECIST 1.1 n'a pas été considérée comme une progression.</li> <li>- La survie globale (OS) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. Les données de survie étaient censurées à la dernière date de contact à laquelle la patiente était connue pour être en vie.</li> <li>- Le meilleur changement du pourcentage de la somme des diamètres des tumeurs mesurables, selon les critères RECIST 1.1, défini comme le changement de pourcentage de la plus petite somme de diamètres de toutes les évaluations post-randomisation, prenant comme référence la somme des diamètres à l'inclusion.</li> <li>- Le délai de réponse au traitement défini comme l'intervalle de temps entre la date de la randomisation et la date de la première documentation de la réponse objective (CR ou PR). Le délai de réponse sera mesuré uniquement pour les sujets ayant répondu (meilleure réponse globale de PR ou CR).</li> <li>- La durée de maladie stable définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de la première documentation d'une maladie progressive ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Une taille d'échantillon de 50 patientes (30 patientes dans la phase de recherche de dose et 20 patientes dans l'analyse PK) permettait la démonstration d'un ORR de 35% avec un intervalle de confiance à 90% (IC90%) de <math>\pm 10\%</math>. La probabilité d'observer une limite inférieure de l'IC90% <math>&gt; 15\%</math> avec un ORR <math>\geq 30\%</math> était de 93,4% (72,0% pour une limite inférieure de l'IC90% <math>&gt; 20\%</math>) et la probabilité d'observer un ORR prévu de 35% était de 81,2%.</p> <p>Une taille d'échantillon de 150 patientes (50 dans la Partie 1 et 100 dans la partie 2a) permettait la démonstration d'un ORR de 35% avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) de <math>\pm 10\%</math>. La probabilité d'observer une limite inférieure de l'IC95% <math>&gt; 20\%</math> avec un ORR <math>\geq 30\%</math> étaient de 98,2% et la probabilité d'observer un ORR prévu de 35% était de 91,6%.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse intermédiaire</u></p> <p>Une analyse intermédiaire pour déterminer la dose recommandée pour la partie 2 (RP2D) était prévue au protocole. La dose optimale a été sélectionnée sur les résultats d'efficacité et de tolérance.</p> <p><u>Analyse principale</u></p> <p>L'analyse principale était prévue lorsque tous les patients ayant reçu la dose recommandée avaient au moins 6 mois de suivi ou avaient arrêté l'étude.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Les analyses des critères de jugement principal et secondaires ont été conduites sur les données regroupées des patientes des Parties 1 et 2 ayant reçu la dose sélectionnée de 5,4 mg/kg, tel que prévu au protocole.</p> <p>Le critère de jugement principal (taux de réponse global) et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés selon la méthode de Clopper-Pearson. L'analyse du critère de jugement principal était effectuée sur la population ITT chez les patientes traitées par 5,4 mg/kg (cf. populations d'analyse ci-dessous).</p> <p>Les critères de jugement secondaires tels que la survie sans progression, la survie globale et la durée de réponse ont été analysés avec des courbes de Kaplan-Meier.</p>

L'intervalle de confiance à 95% a été estimé selon la méthode de Brookmeyer et Crowley. Les critères de jugement secondaires tels que le taux de réponse global évalué par l'investigateur, le taux de contrôle de la maladie et le taux de bénéfice clinique ont été analysés de la même manière que le critère de jugement principal. Les analyses des critères de jugement secondaires étaient effectuées sur la population ITT chez les patientes traitées par 5,4 mg/kg (cf. populations d'analyse ci-dessous).

#### Populations d'analyse

Plusieurs populations d'analyse ont été définies :

- Population ITT (ou EAS : *Enrolled Analysis Set*) correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2. La population ITT a été utilisée pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité.
- Population de tolérance (ou FAS : *Full analysis set*) correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2 et ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. La population de tolérance a été utilisée pour l'analyse de la tolérance.
- Population évaluable pour la réponse (RES : *Response Evaluable Set*) correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2 ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant une mesure radiologique de leur tumeur à l'inclusion. La population évaluable pour la réponse a été utilisée pour les analyses de l'ORR.
- Population PK correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2 ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant une mesure disponible de concentration sérique en trastuzumab déruxtécan.

Des analyses en sous-groupes du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires étaient prévues au protocole. Les principales analyses en sous-groupe effectuées étaient :

- Traitement antérieur par pertuzumab (oui ou non)
- Statut des récepteurs aux œstrogènes (positif ou négatif)
- Statut des récepteurs à la progestérone (positif ou négatif)
- Statut des récepteurs hormonaux (positif ou négatif)
- Nombre de lignes de traitement antérieur au stade localement avancé et métastatique excluant l'hormonothérapie (<3 ou ≥3)
- Traitement antérieur par pertuzumab en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne au stade localement avancé et métastatique (oui ou non)
- Fonction rénale à l'inclusion (normale ou faible ou modérée)
- Fonction hépatique à l'inclusion (normale ou faible)
- Meilleure réponse au T-DM1 (réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou progression de la maladie)
- Métastases cérébrales (oui ou non)
- Métastases osseuses (oui ou non)
- Présence d'une maladie viscérale (oui ou non).

<p><b>Principaux amendements au protocole</b></p>	<p><b>Amendement 1 (19/10/2017)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clarification sur le fait que les patientes sont randomisées dans la Partie 1 et enregistrées dans la Partie 2</li> <li>- Clarification sur la forme pharmaceutique utilisée dans chaque partie de l'étude</li> <li>- Clarification sur le fait que l'analyse du critère de jugement principal sera effectuée sur toutes les patientes qui ont reçu le trastuzumab déruxtécan et qui avaient une mesure radiologique de leur tumeur évaluée par un comité de revue indépendant à l'inclusion (RES)</li> </ul>
---	---	--

		- Ajout d'un groupe d'environ 30 patientes ayant des métastases cérébrales inactives
	<b>Amendement 2 (22/01/2018)</b>	- Clarification sur le nombre de patientes incluses dans la partie 2b, la séquence de l'étude dont le délai entre la randomisation et la 1ère dose et augmentation du nombre de sites d'investigation
	<b>Amendement 3 (27/07/2018)</b>	- Mise à jour de la dose recommandée pour la Partie 2 (RP2D) de trastuzumab déruxtécane à 5,4 mg/kg

## Résultats :

### ► Effectifs

Au total 184 patientes ont été incluses et traitées à la dose de 5,4 mg/kg constituant la population ITT. Cette population comprend 50 patientes issues de la partie 1 de recherche de dose et 134 patientes incluses dans la partie 2.

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 55 ans et toutes les patientes avaient un bon état général (indice de performance ECOG 0 ou 1). Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 52,7% des patientes et la présence d'un envahissement viscéral était notée chez 91,8%. Un faible nombre de patientes (13,0 %) avaient des métastases cérébrales préalablement traitées et stables. Le nombre médian de traitements antérieurs de la maladie métastatique était de 5.

Les patientes avaient reçu au moins deux lignes de traitement comportant un agent anti HER2, dont le trastuzumab emtansine (100%), le trastuzumab (100%) et le pertuzumab (65,8%).

Tableau 1 : Principales Caractéristiques des patients de l'étude DESTINY-BREAST 01

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N = 184
<b>Age, ans</b>	
Moyenne (ET)	56,0 (11,72)
Médiane	55,0
Min-Max	28-96
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>	
<65 ans	140 (76,1)
≥65 ans	44 (23,9)
<75 ans	175 (95,1)
≥75 ans	9 (4,9)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Femmes	184 (100,0)
<b>Région, n (%)</b>	
Amérique du Nord	53 (28,8)
Asie	63 (34,2)
Europe	68 (37,0)
dont France	19 (10,3)
<b>Statut de performance ECOG PS, n (%)</b>	
0	102 (55,4)
1	81 (44,0)
2	1 (0,5)
<b>Statut hormonal R, n (%)</b>	
RH +	97 (52,7)
RH Négatif	83 (45,1)
Inconnu	4 (2,2)
<b>Métastases, n (%)</b>	
Oui	172 (93,5)
Cérébrales	24 (13,0)
Osseuses	53 (28,8)
Pulmonaires	105 (57,1)

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N = 184
Hépatiques	56 (30,4)
Maladie viscérale	169 (91,8)
<b>Délai depuis le diagnostic initial (mois)</b>	
Moyenne (ET)	88,70 (65,90)
Médiane	74,17
Min-Max	1,6-431,4
<b>Traitement précédent, n (%)</b>	
Oui	184 (100,0)
Trastuzumab	184 (100,0)
T-DM1	184 (100,0)
Pertuzumab	121 (65,8)
Autre anti-HER2	100 (54,3)
Hormonothérapie	90 (48,9)
Autres agents systémiques	183 (99,5)
<b>Meilleure réponse au T-DM1, n (%)</b>	
RC/RP	40 (21,7)
Progression de la maladie	66 (35,9)
Maladie stable	39 (21,2)
Non évaluable	39 (21,2)
<b>Nombre de schémas thérapeutiques antérieurs au stade localement avancé ou métastatique* (hors hormonothérapie), n (%)</b>	
2	17 (9,2)
3	17 (9,2)
4	28 (15,2)
5	23 (12,5)
>5	99 (53,8)
Moyenne (ET)	6,1 (3,14)
Médiane	6,0
Min-Max	2-24

### Résultats sur les critères d'efficacité :

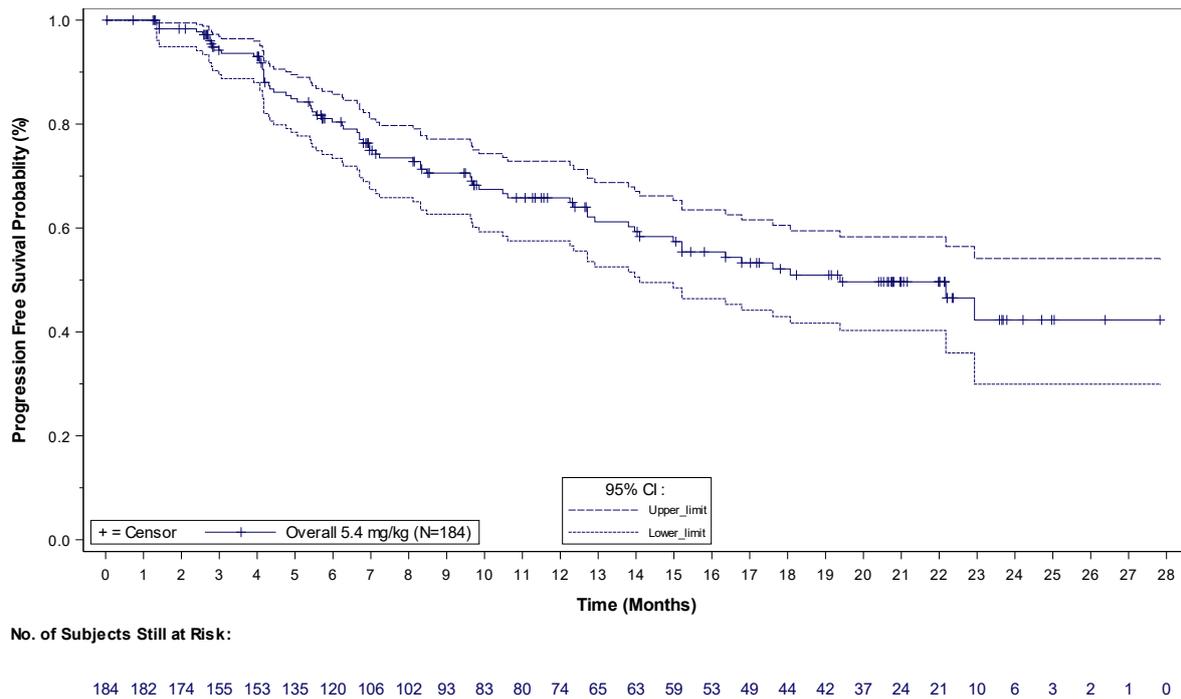
L'analyse principale effectuée avec un suivi médian de 7,2 mois (cut-off du 21/03/2019) a montré un taux de réponse objective confirmée (critère de jugement principal) de 60,3% (IC95% : [52,9 ; 67,5]) dont 4,3% de réponse complète et 56% de réponse partielle.

A cette date, la durée médiane de réponse, la médiane de survie sans progression n'étaient pas atteintes.

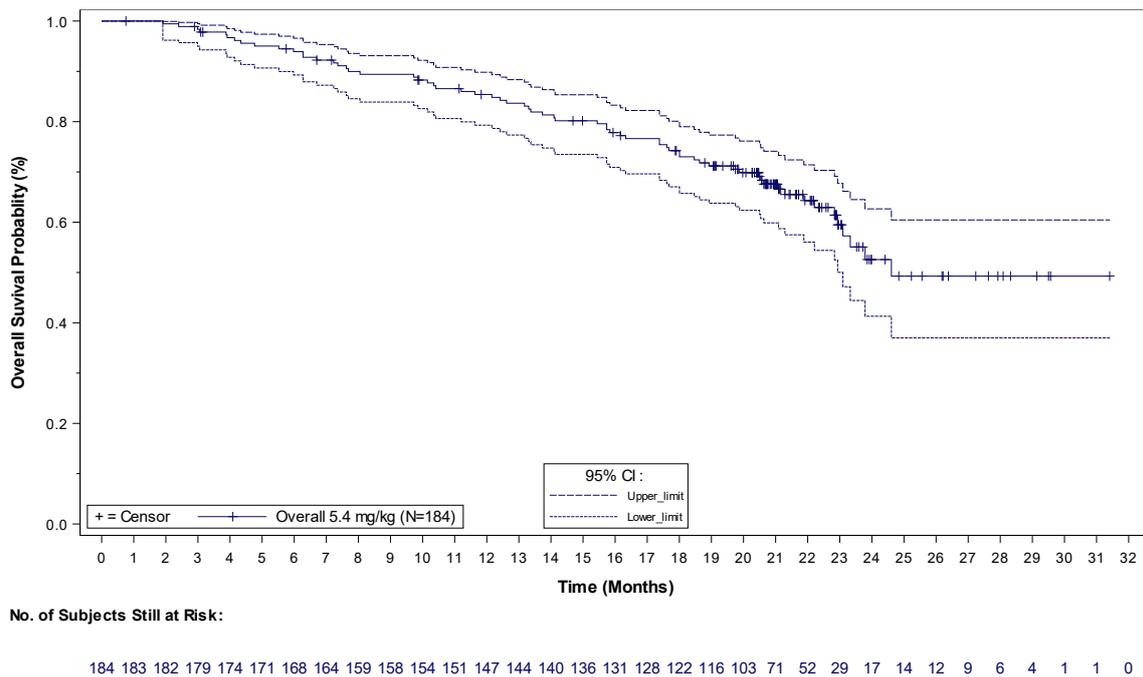
La médiane de survie globale n'était pas atteinte ; 19 décès ont été recensés parmi les 184 patientes.

On note toutefois, un nombre important de censures survenant dès le début du suivi comme le montre la courbe de survie sans progression (figure 2) qui ne sont pas retrouvées sur la courbe de survie globale, dont les estimations sont inférieures à celles de la survie sans progression. Par conséquent, un biais d'attrition lié aux censures des malades sans imagerie est vraisemblable rendant fragile la lecture de ces résultats.

**Figure 2 : Etude DESTINY-BREAST 01 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population ITT ; cut-off du 08/06/2020)**



**Figure 3 : Etude DESTINY-BREAST 01 - Survie globale (population ITT ; cut-off du 08/06/2020)**



Les résultats d'efficacité issus d'une analyse actualisée avec une durée médiane de suivi de 20,5 mois sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Résultats de l'analyse de suivi médian de 20,5 mois**

	<b>DESTINY-Breast01 N = 184</b>
<b>Taux de réponse objective confirmée (IC à 95 %)</b>	61,4 % (54,0 ; 68,5)
Réponse complète (RC)	6,5 %
Réponse partielle (RP)	54,9 %
<b>Durée de la réponse<sup>†</sup></b>	
Médiane, mois (IC à 95 %)	20,8 (15,0 ; NA)
% de patientes avec durée de la réponse ≥ 6 mois (IC à 95 %)	81,5 % (72,2 ; 88,0)

## 07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de phase II DESTINY Breast01.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude clinique

Après un suivi médian de 20,5 mois, la majorité (99,5%) des patients de l'étude de phase II, DESTINY-BREAST-01, traités à la dose de 5,4 mg/kg, a eu un événement indésirable (EI), dont la plupart était lié au traitement (99,5%).

L'incidence des arrêts de traitement pour événement indésirables (EI) a été de 18,5%.

La fréquence des EI graves a été de 27,2% et celle de grades ≥3 de 61,4%.

Le traitement par ENHERTU a été associé à un risque de pneumopathie interstitielle potentiellement grave. La fréquence de pneumopathie interstitielle liée au traitement a été de 15,2% (28/184) dont 2,7% ont conduit au décès (5/184).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Pneumopathie interstitielle/pneumopathie inflammatoire - Dysfonction ventriculaire gauche
<b>Risques importants potentiels</b>	- Toxicité embryofœtale - Risque d'erreur médicamenteuse <sup>a</sup>
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou grave - Tolérance à long terme

<sup>a</sup> Risque de confusion entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) et d'autres médicaments contenant du trastuzumab, dont KADCYLA (trastuzumab emtansine).

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le premier PSUR disponible pour ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) a couvert la période du 20 décembre 2019 au 19 juin 2020 et a été combiné avec le premier PBRER (*Periodic Benefit Risk Evaluation Report*). Le prochain PSUR est attendu pour fin février 2021.

ENHERTU a été autorisé aux Etats-Unis le 20 décembre 2019 pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou non résecable HER2-positif qui ont reçu 2 traitements anti-HER2 ou plus.

ENHERTU est aussi autorisé au Japon depuis le 25 mars 2020 pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résecable ou métastatique HER2-positif ayant déjà reçu une chimiothérapie.

#### Exposition cumulée à ENHERTU

En termes d'exposition post-commercialisation cumulée à ENHERTU, entre le 20 décembre 2019 et le 19 juin 2020, 32 364 doses ont été distribuées ce qui correspond à environ 7 550 perfusions administrées et à 434,4 patient-années.

En termes d'exposition clinique cumulée à ENHERTU, le 8 juin 2020, 2 366 patientes ont reçu au moins une dose de trastuzumab déruxtécán, en monothérapie ou en association.

#### Evénements indésirables cumulés

Depuis la commercialisation d'ENHERTU aux Etats-Unis et au Japon, un total de 224 EI a été rapporté dont 33 étaient graves et 191 étaient non graves. Les EI graves les plus fréquents étaient liés à des troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=7), des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n=6) et des affections gastro-intestinales (n=4).

Les événements indésirables graves et non graves issus des données post-commercialisation sont détaillés par classe de système-organe (SOC) (Tableau).

**Tableau 3 : Données du PSUR – Evénements indésirables issus des données post-commercialisation**

Evénements indésirables MedDRA	Notifications		
	Graves	Non graves	Total
Affections gastro-intestinales	4	73	77
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7	29	36
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	6	16	22
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	17	17
Investigations	1	16	17
Affections du métabolisme et de la nutrition	2	12	14
Affections psychiatriques	1	6	7
Affections du système nerveux	2	5	7
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	5	6
Affections vasculaires	1	3	4
Infections et infestations	3	0	3
Affections hématologiques et du système lymphatique	3	0	3
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	2	3
Affections hépatobiliaires	0	2	2
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	0	2	2
Affections oculaires	0	1	1
Affections cardiaques	0	1	1
Actes médicaux et chirurgicaux	1	0	1
Caractéristiques socio-environnementales	0	1	1
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>191</b>	<b>224</b>

Suite à l'exposition clinique à ENHERTU (trastuzumab déruxtécán), 226 EI graves ont été rapportés. La majorité était des EI liés à des affections gastro-intestinales (n=46), des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n=38), des infections et infestations (n=36) et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=36).

### Données sur les pneumopathies interstitielles

A la date d'extraction des données de la base de pharmacovigilance globale (19 juin 2020), 5 cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés dont :

- 3 ont été considérés comme graves,
- 1 a été considéré comme non grave,
- 1 a entraîné le décès. La patiente décédée était âgée de 36 ans et était atteinte d'un cancer du sein métastatique HER2+ depuis 2014. Elle avait reçu 4 cycles d'ENHERTU (dernière dose le 22 mai 2020). La patiente est décédée le 22 juin 2020 suite au développement d'une ILD malgré un traitement à base de corticoïdes et un traitement spécifique.

Les données recueillies dans ce PSUR/PBRER n'ont pas entraîné de modifications des risques associés.

### **7.3.4 Données issues du RCP**

#### Synthèse du profil de sécurité

« Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (79,9%), fatigue (60,3%), vomissements (48,7%), alopecie (46,2%), constipation (35,9%), diminution de l'appétit (34,6%), anémie (33,8%), neutropénie (32,5%), diarrhée (30,8%), thrombopénie (23,1%), toux (21,4%), leucopénie (20,5%) et céphalées (20,1%).

Les effets indésirables de grades  $\geq 3$  des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.4.03) étaient: neutropénie (18,8%), anémie (9,0%), nausées (6,8%), fatigue (6,4%), leucopénie (5,6%), lymphopénie (5,1%), vomissements (4,3%), thrombopénie (4,3%), hypokaliémie (3,4%), pneumopathie interstitielle diffuse (3,0%), diarrhée (2,6%), neutropénie fébrile (1,7%), dyspnée (1,7%), douleurs abdominales (1,3%), diminution de l'appétit (1,3%) et augmentation de l'alanine aminotransférase (1,3%). La PID a été d'issue fatale chez 2,6% des patients.

**Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 27% des patients traités par ENHERTU.** Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (14,5%), anémie (3,4%), infection des voies respiratoires supérieures (3,0%), leucopénie (3,0%), pneumopathie interstitielle diffuse (2,6%), thrombopénie (2,6%) et fatigue (2,1%). Des réductions de dose ont été rapportées chez 15% des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : fatigue (3,8%), nausées (3,4%) et neutropénie (3,4%). Le traitement par ENHERTU a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 12% des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (9,4%). »

## **07.4 Données d'utilisation**

### **7.4.1 Les données de l'ATU de cohorte**

L'ANSM a octroyé le 30/09/2020, une ATU de cohorte « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique qui ont reçu au moins deux lignes de traitements anti-HER2 au préalable, à la phase métastatique ». Le libellé de l'ATU de cohorte est superposable à celui de l'AMM

A la date de dépôt de ce dossier, plus de 300 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte.

La durée médiane de suivi dans l'ATU de cohorte des patients issus de l'ATU nominative était de 2,7 mois et la durée médiane de suivi des patients inclus seulement dans l'ATUc était de 1 mois.

Le protocole temporaire d'utilisation (PUT) prévoyait l'évaluation de la réponse tumorale (évaluation tumorale, réponse cérébrale) et l'évaluation clinique tous les 2 cycles, soit toutes les 6 semaines. Compte tenu du délai de suivi trop court, aucune conclusion ne peut être exploitée sur l'efficacité d'ENHERTU dans ce contexte.

## 7.4.2 Autres données (Meta-analyse en réseau)

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte de type MAIC « analyse indirecte ajustée par appariement » (non publiée) entre les données d'efficacité de l'étude non comparative DESTINY-BREAST 01 et celles issues d'une cohorte de la base ESME ainsi que celles des données de la littérature.

Deux analyses ont été rapportées dans le dossier :

1) La première analyse utilise les données individuelles recueillies dans le cadre d'une étude observationnelle dite « en vie réelle » (cohorte ESME, « Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique ») d'Unicancer, constituée de malades atteints d'un cancer du sein métastatique pris en charge dans un des 18 centres de lutte contre le cancer (CLCC) français. A partir de la cohorte complète de 19867 malades, 222 malades ont été sélectionnées sur les critères suivants :

- patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec une surexpression HER2,
- ayant eu un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour leur cancer du sein métastatique dans l'un des 18 CLCC, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2016,
- ayant reçu au moins un traitement après le T-DM1 (les patientes n'ayant pas reçu de traitement ou un traitement désigné comme placebo après le T-DM1 ont été exclues de la cohorte de référence),
- ayant 2 résultats d'imagerie disponibles,
- ayant rapporté une meilleure réponse globale,

2) La seconde utilise les données agrégées de la littérature, issues d'une méta-analyse.

Concernant la réalisation de ces deux comparaisons indirectes, les réserves suivantes peuvent être émises :

- dans la comparaison à la cohorte ESME, 5 covariables : âge (<, ≥ 55ans), traitement à base de pertuzumab, récepteurs hormonaux (positif, négatif/inconnu), présence de maladie viscérale, nombre de lignes traitement avant T-DM1 (<2 ou ≥2) ont été sélectionnées. On peut regretter que les métastases cérébrales n'aient également pas été incluses dans le modèle, alors que des variables de pouvoir prédictif plus faible ou identique ont été retenues : cela introduit une certaine incertitude quant à l'effet du traitement estimé. Il faudrait enfin s'assurer de l'inclusion de tous les facteurs de confusion potentiels car ces méthodes reposent sur une hypothèse d'absence de facteurs de confusion non observés.
- sur la comparaison aux données issues de la littérature, la taille effective de l'échantillon « Effective Sample Size » (ESS), fonction des poids affectés aux observations individuelles afin de redresser les différences de distributions sur les facteurs de confusion (Philippo 2018), est faible sur plusieurs comparaisons (notamment, pour l'essai Gamucci 2014 : ESS=17,1 ou 13 selon les documents, 17,5 pour l'essai Sim 2019) conduisant selon (Hatswell 2020) à des résultats invalides. On peut s'interroger sur les ESS qui diffèrent des effectifs sous les courbes de Kaplan-Meier, et des modifications souvent mineures des estimations sur les bases pondérées avec des ESS bien moindre que l'effectif original.
- le critère de jugement principal de survie sans progression a été évalué différemment lors des analyses principales dans les études (évaluée par l'investigateur dans une étude en ouvert ou par un comité de relecture indépendant et de certains essais comportaient des données immatures dans lesquels les durées médianes, en particulier de survie globale, n'étaient pas atteintes),
- aucune mise en perspective en termes de tolérance pour ces traitements n'a été proposée dans ces comparaisons indirectes.

Au total, les résultats disponibles ne permettent pas de hiérarchiser les traitements entre eux et de quantifier formellement l'apport d'ENHERTU (trastuzumab déruxécane) par rapport à l'ensemble des traitements disponibles en France dans l'indication revendiquée.

## 07.5 Résumé & discussion

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'AMM conditionnelle d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est fondée sur les données d'une étude de phase II non comparative (DESTINY Breast01) combinant un objectif de recherche de dose et d'effet du traitement.

Un total de 184 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif non résecable et/ou métastatique a été retenu pour l'évaluation de l'effet du traitement. Dans les antécédents, ces patientes avaient reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant un agent anti HER2, dont le trastuzumab emtansine (100%), le trastuzumab (100%) et le pertuzumab (65,8%). Le nombre médian de traitements antérieurs de la maladie métastatique était de 5.

L'âge médian était de 55 ans et toutes les patientes avaient un bon état général (indice de performance ECOG 0 ou 1). Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 52,7% des patientes et la présence d'un envahissement viscéral était notée chez 91,8%. Un faible nombre de patientes (13,0 %) avaient des métastases cérébrales préalablement traitées et stables.

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) était administré en perfusion intraveineuse à la dose de 5,4 mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective confirmée selon les critères RECIST, évaluée par revue centralisée indépendante.

L'analyse principale effectuée avec un suivi médian de 7,2 mois (cut-off du 21/03/2019) a montré un taux de réponse objective de 60,3% (IC95% : [52,9 ; 67,5]) dont 4,3% de réponse complète et 56% de réponse partielle.

A cette date, la durée médiane de réponse, la médiane de survie sans progression n'étaient pas atteintes.

La médiane de survie globale n'était pas atteinte ; à cette date 19 décès ont été recensés parmi les 184 patientes.

### ► Tolérance

La fréquence des événements indésirables (EI) graves a été de 27,2% et celle des EI de grades  $\geq 3$  de 61,4%. Le traitement par ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est associé à un risque de pneumopathie interstitielle potentiellement grave. La fréquence de pneumopathie interstitielle liée au traitement a été de 15,2% (28/184) dont 2,7% ont conduit au décès (5/184).

### ► Discussion

L'AMM conditionnelle attribuée à ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans l'indication : cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2, s'appuie sur les données d'une étude de phase II non comparative dont l'objectif principal associe la recherche de dose et l'effet du traitement. Cette étude a montré un effet du trastuzumab déruxtécán sur le taux de réponse objective (réponses partielles et complètes) de 60,3%, principalement une réponse partielle (56%) dans une population hétérogène allant de 2 à plus de 5 lignes de traitements antérieurs pour le stade avancé.

On note toutefois, un nombre important de censures survenant dès le début du suivi comme le montre la courbe de survie sans progression qui ne sont pas retrouvées sur la courbe de survie globale. Par conséquent, un biais d'attrition potentiellement lié aux censures des malades sans imagerie ne peut être exclu rendant fragile la lecture de ces résultats.

Le profil de toxicité de trastuzumab déruxtécán a été marqué notamment par :

- la fréquence des événements indésirables (EI) graves notés chez 27,2% des patients et celle des EI de grades  $\geq 3$  dans 61,4% des cas.
- la survenue de pneumopathie interstitielle identifiée dans le Plan de Gestion des Risques comme risque important.

Faute de comparaison aux alternatives disponibles notamment trastuzumab emtansine (KADCYLA) chez les patients en échec à deux anti-HER2 par trastuzumab, pertuzumab et considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude fournie, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité reste à établir dans l'attente des résultats de l'étude de phase III demandée dans le cadre de cette AMM

conditionnelle et aucun impact sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré. En conséquence, la Commission considère qu'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) n'apporte pas en l'état actuel des données de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique, préalablement traitées par 2 lignes de thérapies anti-HER2 de référence, dont le T-DM1 (KADCYLA)</b>		
DESTINY-BREAST 02 (NCT03523585)	Essai de phase III, randomisé, à deux bras, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance d'ENHERTU par rapport à un traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (associations trastuzumab/capécitabine ou lapatinib/capécitabine) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique, préalablement traitées par 2 lignes de thérapies anti-HER2 de référence, dont le T-DM1 (KADCYLA).	Date prévisionnelle pour les données finales de PFS : <b>au plus tard mars 2022</b>
<b>Patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique préalablement traités par une association trastuzumab/taxane</b>		
DESTINY-BREAST 03 (NCT03529110)	Essai de phase III, randomisé, à deux bras, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance du T-DXd par rapport au T-DM1 (KADCYLA) chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique préalablement traités par une association trastuzumab/taxane.	Date prévisionnelle pour les données finales de PFS : <b>3<sup>ème</sup> trimestre 2021.</b>

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les référentiels européens (ESMO 2020) et français<sup>6, 7, 8, 9</sup>, le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est fondé sur l'adjonction de deux anti HER2 : trastuzumab, pertuzumab associés à la chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel). En deuxième ligne, KADCYLA (trastuzumab emtansine) est aujourd'hui l'option privilégiée par toutes les recommandations. D'autres options telles que les associations lapatinib/capécitabine et trastuzumab/lapatinib sont également considérées comme des alternatives à ce stade de la maladie.

Récemment les recommandations américaines du NCCN<sup>10</sup> ont intégré le tucatinib (en association au trastuzumab et à la capécitabine) en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne après échec au trastuzumab/pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine, avec un grade de recommandation niveau 1 (le plus haut niveau de preuve), suite à la démonstration d'une supériorité en termes de survie sans progression et de survie globale dans une étude de phase II versus trastuzumab et capécitabine<sup>11</sup>.

### **Place de d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) dans la stratégie thérapeutique :**

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est une option de traitement en 3<sup>ème</sup> ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis des alternatives disponibles reste à préciser. A noter que l'étude de phase II non comparative l'ayant évalué n'a inclus que des patientes en bon état général et que les métastases cérébrales actives faisaient parties des critères de non-inclusion.

<sup>10</sup> NCCN Guidelines 2021, Breast Cancer : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

<sup>11</sup> Murthy et al, «Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer,» N Engl J Med, vol. 382(7), pp. 597-609, 2020.

La Commission rappelle qu'à cette même ligne de traitement, il existe une alternative de meilleur niveau de preuve représentée par le tucatinib [TUKYSA] (AMM obtenue le 11/02/2021).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein métastatique ou localement avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est en l'état des connaissances mal établi en raison de :
  - la faiblesse de la démonstration d'efficacité à court terme (étude de phase II non comparative) ;
  - la toxicité importante.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne. En l'absence de donnée, sa place vis-à-vis des alternatives disponibles reste à préciser.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la faible incidence des cancers du sein métastatique HER2+,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles après échec de deux anti-HER2,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un impact non démontré sur la morbi-mortalité au regard des données préliminaires, non comparatives et de l'absence de donnée de qualité de vie (cf. Rubrique 07.5 Résumé et discussion),
- de l'absence d'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère dans l'état actuel des connaissances que le service médical rendu par ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est modéré dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à la réévaluation d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) dans un délai maximum de 18 mois à compter de la date de cet avis et sur la base des résultats de l'étude de phase III, DESTINY-BREAST 02 (résultats sur la PFS attendus au plus tard mars 2022).**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité peu robuste de la démonstration de son efficacité en termes de taux de réponse tumorale issue d'une étude de phase II non comparative et sur une population hétérogène (allant de 2 à plus de 5 lignes de traitements antérieurs pour le stade avancé),
- de l'absence d'évaluation de la qualité de vie,
- du profil de tolérance du trastuzumab déruxtécán marqué notamment par la survenue d'événements indésirables (EI) graves dans plus d'un quart des cas et d'EI de grades  $\geq 3$  dans plus de deux tiers des cas et,
- de l'existence d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.

## 09.3 Population cible

La population cible de ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) correspond au nombre de patients atteints d'un cancer HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en France est estimé à 58 459 nouveaux cas en 2018<sup>12</sup>.

La proportion des patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique est estimée à 12% soit 7 015 patients. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10% à 25% évolueront vers le stade métastatique soit entre 5 144 et 12 861 patients<sup>4</sup>.

Environ 20% des patients au stade métastatique ont une tumeur avec une surexpression du récepteur HER2 et sont éligibles à une première ligne de traitement soit entre 2 432 et 3 975 nouveaux patients par an.

Selon une étude des données du PMSI, le nombre de patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ traités pour l'année 2019 est réparti comme suit :

- 3 224 patients en 1<sup>ère</sup> ligne
- 1 439 patients en 2<sup>ème</sup> ligne
- 2 022 patients en 3<sup>ème</sup> ligne et plus.

Le nombre de patients retrouvés en 1<sup>ère</sup> ligne par l'analyse du PMSI (3 224 patients) est très proche de la moyenne arithmétique de l'estimation calculée à partir des données de la littérature (3 204 patients). Ainsi, les résultats de l'analyse PMSI pour le nombre de patients peuvent être retenus pour estimer la population cible d'ENHERTU. La population cible de ENHERTU correspond au nombre de patients atteints d'un cancer du sein HER2+ métastatique traités en 3<sup>ème</sup> ligne et au-delà ; elle est estimée à 2 022 patients par an.

**La population cible d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est estimée à environ 2 000 nouveaux patients par an.**

<sup>12</sup> Defossez G 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. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Autre recommandation

Dans le contexte où il existe de nombreuses DCI à base de trastuzumab qui majorent le risque de confusion et que des antécédents de confusion ont été rapportés avec le trastuzumab et le trastuzumab emtansine, la Commission attire l'attention des professionnels des pharmacies à usage intérieur sur l'importance de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine afin d'éviter des erreurs médicamenteuses.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 9 février 2021 Date d'examen : 21 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021 Date d'audition du laboratoire : 16 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre jaune(brun) de 10 ml (CIP : 34009 550 792 9 3)
Demandeur	DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 janvier 2021 AMM conditionnelle avec engagement dans le cadre de l'AMM de fournir les résultats intermédiaires de l'étude DS 8201 A U301 (DESTINY-BREAST 02), une étude de phase III randomisée en ouvert, contrôlée contre comparateur actif d'ENHERTU versus traitement choisi par l'investigateur, dans le traitement du cancer du sein HER2 positif non résécable et/ou métastatique chez des patients ayant reçu préalablement des traitements anti HER2 conventionnels, y compris le T DM1. Les données devront être soumises au plus tard en mars 2022 PGR (voir chapitre 7. 3. 2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1 ATU nominatives (date de début : 24 juillet 2020) et ATU de cohorte (date de début : 30 septembre 2020, date de fin : 31 mars 2021, post ATU en cours) Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	L01XC41

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire