



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
TRASTUZUMAB DERUXTECAN

Nom commercial :
ENHERTU®

OMEDIT IDF 2024

Version : 1

Création : Octobre 2024
Révision :

EMA/ RCP [Enhertu®](#)

Indications AMM

- **Cancer du sein HER2 positif** non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2, chez l'adulte en monothérapie

AMM européenne	■ 18/01/2021 (≥L3) ; 23/06/2022 (≥L2)
Avis de la transparence	■ 16/06/2021 (≥L3 : SMR modéré, ASMR V) ; 22/02/2023 (≥L2 : SMR important, ASMR III)
JO agrément aux collectivités	■ 23/02/2024
JO liste en sus	■ 23/02/2024

En 3^{ème} ligne de traitement

[Avis HAS-CT du 16/06/2021](#) : SMR modéré, ASMR V.

En 2^{ème} ligne de traitement

[Avis HAS-CT du 22/02/2023](#) : SMR important, ASMR III par rapport au comparateur pertinent Kadcyra® (trastuzumab emtasine)

Place dans la stratégie thérapeutique : Dans l'indication susmentionnée, le trastuzumab déruxtécane est un traitement de 2^{ème} ligne et plus pour les patients atteints d'un cancer du sein non résecable ou métastatique HER2 positif et ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 incluant les patients sans métastases cérébrales ou ayant des métastases cérébrales stables.

Pertinence scientifique

Données en 3^{ème} ligne

► [DESTINY-BREAST 02 \(Andre F and al.\)](#): Etude de phase 3, comparative conduite chez 608 patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 dont l'objectif était de démontrer la supériorité d' Enhertu® par rapport à un traitement au choix du prescripteur (lapatinib + capécitabine ou trastuzumab + capécitabine). La survie sans progression (SSP) a été le critère de jugement principal et la survie globale a été un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Les estimations ponctuelles de gains de médiane de SSP et SG ont été respectivement 10,9 mois (HR=0,36 (IC95% : [0,28 ; 0,45], p<0,000001)), et 12,7 mois en faveur du trastuzumab déruxtécane en valeur absolue (HR=0,66 (IC95% : [0,50 ; 0,86], p<0,0021)).

Données en 2^{ème} ligne

► Etude [DESTINY-BREAST 03 \(Rugo HS and al., Cortes J and al.\)](#) : Etude pivot de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert, réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2, comparant le traitement par Enhertu® (T-DXd) *versus* traitement standard trastuzumab emtasine (T-DM1) chez 524 patients. Dans la population ITT, selon l'analyse finale du 21 mai 2021 et après un suivi médian de respectivement 16,2 mois (min- max [0,0 ;32,7]) et 15,3 mois (min- max [0,0-31,3]), le traitement par trastuzumab déruxtécane a démontré sa supériorité par rapport à trastuzumab emtasine en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; SSP) : 87/261 (33,3 %) patients ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe T-DXd *versus* 158/263 (60,1 %) patients dans le groupe T-DM1, (HR=0,28 ; IC 95 % [0,22 - 0,37] ; p<0,000001). La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe T-DXd et a été de 6,8 mois (IC95% [5,6 ; 8,2]) dans le groupe traitement T-DM1.

► [Recommandations ESMO 2021](#)



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
TRASTUZUMAB DERUXTECAN

Nom commercial :
ENHERTU®

OMEDIT IDF 2024

Version : 1

Création : Octobre 2024
Révision :

- **Cancer du sein HER2 faible** non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante, chez l'adulte en monothérapie.

AMM européenne	■ 15/12/2022
Avis de la transparence	■ 24/05/2023 (SMR important, ASMR III)
JO agrément aux collectivités	■ NON
JO liste en sus	■ NON

HAS/CT ([27/10/2022](#)) : Autorisation d'accès précoce octroyée à la spécialité Enhertu® (Trastuzumab déruxtécane) dans l'indication de l'AMM, avec ajout d'une restriction : Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ».

[Avis HAS-CT du 24/05/2023](#) : SMR important, ASMR III (modéré)

Pertinence scientifique

► Etude [DESTINY-BREAST04 \(Modi S and al.\)](#) : essai de phase III, multicentrique, randomisé, ouvert et contrôlé par un médicament actif, portant sur le Trastuzumab Deruxtécane (T-DXd), un conjugué médicamenteux anti-HER2 (ADC), par rapport au traitement choisi par le médecin pour les sujets atteints d'un cancer du sein non résecable et/ou métastatique à faible taux d'HER2. A la date de la première analyse intermédiaire (11/01/2022) prévue au protocole et avec un suivi médian de 16,1 mois, la médiane de de SSP a été de 10,1 mois dans le groupe T-DXd versus 5,4 mois dans le groupe choix de l'investigateur, soit un gain absolu de +4,7 mois en faveur du T-DXd ; HR=0,51 (IC95% : [0,40 ; 0,64]), p< 0,001. A cette date d'analyse, un total de 321 événements de progression avait été observés parmi les patients exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), dont 211 (63,7%) dans le groupe T-DXd et 110 (67,5%) dans le groupe choix de l'investigateur.

- **Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif** de stade avancé ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement comportant le trastuzumab, chez l'adulte en monothérapie

AMM européenne	■ 10/11/2022 (≥L2)
Avis de la transparence	■ 24/05/2023 (≥L3 : SMR important, ASMR IV ; ≥L2 : SMR insuffisant)
JO agrément aux collectivités	■ 01/03/2024 (≥L3 uniquement)
JO liste en sus	■ JO 23/02/2024 (≥L3 uniquement)

[Avis HAS-CT du 24/05/2023](#)

En 3^{ème} ligne de traitement : SMR important, ASMR IV

Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu de l'absence de donnée comparative, la place d'Enhertu® (trastuzumab déruxtécane) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (LONSURF [trifluridine / tipiracil]) ne peut être précisée.

En 2^{ème} ligne de traitement : SMR insuffisant : En l'état actuel du dossier, Enhertu® (trastuzumab déruxtécane) n'a pas de place en monothérapie comme traitement de 2^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2 positif de stade avancé.

Pertinence scientifique

Données en 3^{ème} ligne



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
TRASTUZUMAB DERUXTECAN

Nom commercial :
ENHERTU®

OMEDIT IDF 2024

Version : 1

Création : Octobre 2024
Révision :

► Etude [DESTINY-Gastric01](#) ([Shitara K, and al.](#), [Yamaguchi K and al.](#)) : étude de phase II de supériorité, randomisée, en ouvert dont l'objectif est d'évaluer le taux de réponse objective (TRO) obtenu avec le T-DXd par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (TPC : irinotécan ou paclitaxel), chez 188 patients adultes atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG HER2+ localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins 2 lignes de traitement ayant inclus une fluoropyrimidine, un sel de platine et du trastuzumab. Le T-DXd a démontré sa supériorité par rapport à l'irinotécan ou au paclitaxel sur le critère de jugement principal, le TRO : 51,3 % vs 14,3 % : $\Delta = + 37,0 \%$ (IC95 % = [41,9 ; 60,5] dans le groupe T-DXd et IC95 % = [6,4 ; 26,2] dans le groupe TPC ; $p < 0,0001$).

Données en 2^{ème} ligne

► Etude [DESTINY-Gastric02](#) ([Van Cutsem E and al.](#)) : étude de phase II multicentrique non comparative. Les 79 patients inclus étaient atteints d'un cancer gastrique ou de la JOG HER2+ ayant reçu une ligne de traitement préalable comprenant du trastuzumab. A l'extraction de base réalisée le 08 novembre 2021 (suivi médian de 10,2 mois), le taux de réponse objective (critère de jugement principal) évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) était à 41,8 % (IC95 % : [30,8 ; 53,4]). Parmi les critères de jugements secondaires exploratoires, la médiane de survie sans progression (SSP) était de 5,6 mois (IC95 % : [4,2 ; 8,3]) et la médiane de survie globale (SG) était de 12,1 mois (IC95 % : [9,4 ; 15,4]).

► [Recommandations ESMO](#) 2022

- **CBNPC (cancer du poumon non à petites cellules) de stade avancé avec mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2)** nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie, chez l'adulte en monothérapie

AMM européenne	■ 14/09/2023 – AMM conditionnelle
Avis de la transparence	■ 26/06/2024 (SMR insuffisant)
JO agrément aux collectivités	■ NON
JO liste en sus	■ NON

Pertinence scientifique

► Etude [DESTINY-Lung01](#) ([Li BT and al.](#)) : étude de phase 2, non comparative, comprenant plusieurs cohortes et dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective (ORR) chez des patients adultes atteints d'un CBNPC surexprimant HER2 ou avec mutation HER2. Parmi les 91 sujets de la cohorte 2 (mutation de HER2 + posologie de 6,4 mg/kg toutes les 3 semaines), 50 patients (55% [IC95% : 44-65]) ont eu une réponse objective confirmée. La quasi-totalité (sauf 1) des réponses observées consistaient en des réponses partielles (49/50). La médiane de survie sans progression était de 8,2 mois [IC95% : 6,0-11,9]. Il s'agissait de progressions dans la majorité des cas (41/56 événements). *A noter que 14 patients ont été censurés pour l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux. Ces censures, potentiellement informatives, sont susceptibles de surévaluer cette estimation.* La médiane de survie globale était de 17,8 mois [IC95% : 13,8-22,1] (47 décès sur 91 patients). *Ces résultats ont été observés à une posologie différente de celle de l'AMM, la transposabilité ne peut donc pas être assurée.*

► Etude [DESTINY-Lung02](#) ([Goto K and al.](#)) : phase 2, randomisée entre 2 doses (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg), non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective (ORR) chez des patients adultes atteints d'un CBNPC avec mutation HER2. Parmi les 102 sujets traités à la posologie 5,4 mg/kg, 50 patients (49% [IC95% : 39-59]) ont eu une réponse objective confirmée. La quasi-totalité (sauf 1) des réponses observées consistaient en des réponses partielles (49/50). La médiane de survie sans progression était de 9,9 mois [IC95% : 7,4-NE]. Il s'agissait de progressions



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
TRASTUZUMAB DERUXTECAN

Nom commercial :
ENHERTU®

OMEDIT IDF 2024

Version : 1

Création : Octobre 2024
Révision :

dans la majorité des cas (35/44 événements). A noter que 18 patients ont été censurés pour l'instauration d'un nouveau traitement anti-cancéreux. Ces censures, potentiellement informatives, sont susceptibles de surévaluer cette estimation. La médiane de durée de réponse a été de 16,8 mois [IC95% : 6,4-NE]. Il s'agissait de progressions dans la majorité des cas (17/20 événements). A noter que 5 patients (sur les 50 ayant eu une réponse) ont été censurés pour l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux. Ces censures, potentiellement informatives, sont susceptibles de surévaluer cette estimation. La médiane de survie globale était de 19,5 mois [IC95% : 13,6-NE] (37 décès sur 102 patients).

Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022 Aug;7(4):100553. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100553. Epub 2022 Aug 11.

Cortes J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JW, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022.

Andre F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, Lima JP, Aksoy S, Gavila Gregori J, De Laurentiis M, Bianchini G, Roynance R, Miyoshi Y, Armstrong A, Sinha R, Ruiz Borrego M, Lim E, Ettl J, Yerushalmi R, Zagouri F, Duhoux FP, Fehm T, Gambhire D, Cathcart J, Wu C, Chu C, Egorov A, Krop I. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 27;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0. Epub 2023 Apr 20. Erratum In: *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2196. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5. *Lancet*. 2024 Mar 9;403(10430):912. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3.

Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, Lonardi S, Wainberg ZA, Ajani J, Chao J, Janjigian Y, Qin A, Singh J, Barlasakar F, Kawaguchi Y, Ku G. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023 Jul;24(7):744-756. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00215-2. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37329891; PMCID: PMC11298287.

Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29.

Yamaguchi K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Shimoyama T, Lee KW, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Shitara K. Trastuzumab Deruxtecan in Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Treatment-Naive Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Exploratory Cohort Results in a Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 1;41(4):816-825. doi: 10.1200/JCO.22.00575. Epub 2022 Nov 15.

Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazieres J, Nagasaka M, Bazhenova L, Saltos AN, Filip E, Pacheco JM, Perol M, Paz-Ares L, Saxena K, Shiga R, Cheng Y, Acharyya S, Vitazka P, Shahidi J, Planchard D, Janne PA; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jan 20;386(3):241-251. doi: 10.1056/NEJMoa2112431. Epub 2021 Sep 18.

Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, Ahn MJ, Smit EF, de Langen AJ, Pérol M, Pons-Tostivint E, Novello S, Hayashi H, Shimizu J, Kim DW, Kuo CH, Yang JC, Pereira K, Cheng FC, Taguchi A, Cheng Y, Feng W, Tsuchihashi Z, Janne PA. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
TRASTUZUMAB DERUXTECAN

Nom commercial :
ENHERTU®

OMEDIT IDF 2024

Version : 1

Création : Octobre 2024
Révision :

Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Nov 1;41(31):4852-4863. doi: 10.1200/JCO.23.01361. Epub 2023 Sep 11. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2024 Feb 1;42(4):485. doi: 10.1200/JCO.23.02574. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2024 Sep 13;JCO2401883. doi: 10.1200/JCO-24-01883. PMID: 37694347; PMCID: PMC10617843.

Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5.