

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

sacituzumab govitecan

## TRODELVY 200 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement en monothérapie pour les adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement <b>de 3<sup>ème</sup> ligne et plus (après au moins deux traitements systémiques)</b> du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique.  Compte tenu de l'absence de données comparatives versus ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), non résécable 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, la place de TRODELVY (sacituzumab govitecan) par rapport à ce traitement ne peut être précisée.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b> Compte tenu : – de la démonstration dans une étude de phase III ouverte, randomisée, de la supériorité du sacituzumab govitecan par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capécitabine, gemcitabine et vinorelbine), pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie,

taxane, et ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 chimiothérapies pour la maladie métastatique, en termes :

- de survie sans progression avec une différence ponctuelle en médiane de +1,5 mois et un HR = 0,661, IC<sub>95%</sub> = [0,529 ; 0,826] ;
- de survie globale avec une différence ponctuelle en médiane de +3,2 mois et un HR = 0,789, IC<sub>95%</sub> = [0,646 ; 0,964] ;
- du taux de réponse objective avec un OR = 1,625, IC<sub>95%</sub> = [1,034 ; 2,555] ;
- d'amélioration partielle de la qualité de vie portant sur le délai de détérioration de l'état de santé globale et de la fatigue mais sans amélioration des douleurs ;

et malgré :

- un profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  de 74 % (60% dans le groupe mono-chimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie) ;
- par ailleurs, le plan de gestion de risque retient notamment comme risques importants identifiés les infections graves secondaires à une neutropénie et la diarrhée sévère ;

la Commission considère que TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

#### Population cible

La population cible est estimée à entre 1 460 et 2 387 patients par an.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>12</b>
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude TROPiCS-02	12
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Etude TROPiCS-02	18
3.3.2 Données issues du PSUR	19
3.3.3 Données issues du PGR	19
3.4 Données d'utilisation	19
3.4.1 Données issues de l'accès précoce	19
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>21</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2023

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>DCI (code ATC)</b>	sacituzumab govitecan (L01FX17)
<b>Présentations concernées</b>	<b>TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 550 852 5 6)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	GILEAD SCIENCES
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie »
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 Date des rectificatifs et teneur : – <b>Extension d'indication le 26/07/2023</b> dans l'indication : « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie »  AMM associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 2.0).  Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)  <b>Statuts particuliers</b> – ATU nominative (04/11/2020) / Accès compassionnel (01/07/2021) : 123 patients inclus 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 ». – Accès précoce pré-AMM (01/09/2021) 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 systémique ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé ». Cet accès précoce a été renouvelé une 2 <sup>ème</sup> fois par le collège de la HAS le 20/07/2023. – <b>Accès précoce pré-AMM (23/02/2023)</b> dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein

	RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, <b>ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie</b> au stade métastatique ».
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	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.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un anticorps-conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2)
<b>Mécanisme d'action</b>	Le sacituzumab govitecan se lie aux cellules cancéreuses exprimant Trop-2 puis est internalisé avec la libération subséquente de SN-38 par un agent de liaison hydrolysable. Le SN-38 interagit avec la topoisomérase I et empêche la religation des coupures simple brin induite par la topoisomérase I. Les lésions de l'ADN qui en résultent entraînent l'apoptose et la mort cellulaire.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est en cours d'évaluation dans cette indication en Espagne, Pays Bas, Royaume-Uni, Belgique et Allemagne.</p> <p>Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 03/02/2023 à la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication : « <i>Unresectable locally advanced or metastatic hormone receptor (HR)positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative (IHC 0, IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received endocrine-based therapy and at least two additional systemic therapies in the metastatic setting.</i> ».</p> <p>L'indication est considérée comme superposable.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	Pour rappel, TRODELVY (sacituzumab govitecan) est également indiqué : « En monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie ».
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>Pour rappel, la CT a déjà évalué TRODELVY (sacituzumab govitecan) le 06/04/2022 dans l'indication suivante « <i>en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie</i> » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie.</p> <p>TRODELVY (sacituzumab govitecan) bénéficie d'une autorisation d'accès précoce dans cette même indication, octroyée par le collège de la HAS le 2 septembre 2021 et renouvelée une deuxième fois par le collège de la HAS le 20 juillet 2023.</p> <p>TRODELVY (sacituzumab govitecan) bénéficie également d'une autorisation d'accès précoce octroyée par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 23/02/2023 dans l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<p>– Calendrier d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 20 décembre 2023.</li> </ul>

- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Non

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le cancer du sein apparaît à 85 % dans les cellules qui tapissent les canaux et à 15 % dans les cellules des lobules situés dans le tissu glandulaire du sein. Au départ, une tumeur cancéreuse reste dans le canal ou lobule d'origine (« in situ »), sans généralement provoquer aucun symptôme et en étant peu susceptible de se propager (métastase)<sup>1</sup>.

Au fil du temps, ce cancer in situ (de stade 0) peut progresser et envahir les tissus mammaires voisins (cancer du sein infiltrant ou invasif), puis se propager dans les ganglions lymphatiques à proximité (métastase régionale) ou dans d'autres organes du corps (métastase distante). Le cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique (stade III et IV) est défini comme une maladie avancée au sein avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale ou en présence de maladie métastatique.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein RH+/HER2- reste incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patientes<sup>2</sup>.

#### Épidémiologie

En France, il s'agit du cancer le plus fréquent chez les femmes avec 61 214 cas estimés en 2023<sup>3</sup>. 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. Le cancer du sein représentait 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Un pour cent des cancers du sein survient chez l'homme<sup>4</sup>. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer chez la femme.

Les tumeurs RH+/HER2-, constituent le principal sous-groupe parmi les cancers du sein et représenteraient environ 60 à 70% des cas<sup>5</sup>. Le pronostic des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique reste sombre, avec une médiane de survie globale comprise entre 2,5 et 4 ans<sup>6</sup>. Le taux de survie globale des cancers du sein métastatique ou localement avancé à 5 ans est de l'ordre de 38%<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> OMS. Cancer du sein. 26 mars 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

<sup>2</sup> Anders, Carey K., Rebecca Johnson, Jennifer Litton, Marianne Phillips, et Archie Bleyer. « Breast Cancer before Age 40 Years ». *Seminars in Oncology* 36, no 3 (juin 2009): 237-49.

<sup>3</sup> InCA. Panorama des cancers en France. Edition 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023>

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur PIQRAY (2021). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3233066/fr/piqray-20012021-avis-ct18871](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3233066/fr/piqray-20012021-avis-ct18871)

<sup>6</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de PIQRAY (alpelisib) en date du 20/01/2021

## 2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend notamment des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

Selon les recommandations internationales<sup>7,8,9</sup> et nationales<sup>10,11,12</sup>, la prise en charge du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique se définit par une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement reposant sur une association entre une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase : anastrozole, létrozole ou anti-œstrogènes : fulvestrant, tamoxifène) et un inhibiteur de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib). L'hormonothérapie seule peut être recommandée chez certains patients, notamment les patients avec des comorbidités. Chez les patientes pré-ménopausées, le traitement par hormonothérapie au stade métastatique doit s'accompagner d'une suppression ovarienne (chirurgicale ou par agoniste de la LH-RH). En cas de défaillance multiviscérale imminente, la chimiothérapie (en mono ou polychimiothérapies) est recommandée en première intention.

En cas de progression, la deuxième ligne de traitement du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, dépend notamment de la présence ou de l'absence de mutation BRCA1/2, du type de traitement reçu antérieurement, de l'agressivité du cancer et du profil de toxicité. Après la 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie, la séquence optimale de traitement n'est actuellement pas consensuelle, du fait de l'absence de données suffisamment robustes :

- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) sont recommandés en première intention (olaparib ou talazoparib).
- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) sans mutation BRCA1/2, une deuxième ligne d'hormonothérapie est recommandée : le fulvestrant seul, l'évérolimus en association à l'exémestane ou au fulvestrant ou une hormonothérapie associée ou non à inhibiteur de CDK 4/6. Les chimiothérapies (capecitabine, paclitaxel, doxorubicine) sont des alternatives thérapeutiques à considérer en cas d'échec à une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par hormonothérapie associée aux inhibiteurs CDK 4/6, notamment en cas de rechute dans les 6 mois.

Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation PI3K, la Commission a octroyé un SMR insuffisant pour la spécialité PIQRAY (alpelisib) dans son avis du 20 janvier 2021<sup>5</sup>, dans l'indication : « en association au fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, ayant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie. »

Les anticorps conjugués (trastuzumab deruxtecan et sacituzumab govitecan) sont également recommandés en cas de progression après une association d'une hormonothérapie +/- un inhibiteur de CDK 4/6. Selon les dernières recommandations de l'ESMO<sup>9</sup>, le trastuzumab deruxtecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2-faible après au moins une ligne de chimiothérapie. Le sacituzumab govitecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2 négatif (HER2 de l'ancienne classification

<sup>7</sup> Gennari, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 32, 1475–1495 (2021).

<sup>8</sup> NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 4.2023. (2023).

<sup>9</sup> G Curigliano et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.1. Mai 2023. Disponible sur : <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>

<sup>10</sup> Bachelot T et al. Référentiels du cancer du sein du Réseau régional de cancérologie ONCO-AURA. (2021).

<sup>11</sup> Réseau régional de cancérologie du Grand Est. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein. (2019).

<sup>12</sup> Cottu, P., Delaloge, S. & Gligorov, J. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. (2021).

correspondant à HER2-0 ou HER2-faible) après au moins deux lignes de chimiothérapie. Selon les dernières recommandations NCCN<sup>8</sup>, chez les patients RH+ / HER2-négative avec atteinte viscérale ou en échec à l'hormonothérapie, le trastuzumab deruxtecan est l'option de deuxième ligne privilégiée pour les patients atteints d'une maladie HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH négatif). Le sacituzumab govitecan est également une option thérapeutique chez les patients RH+/HER2-négatif (HER2-0 ou HER2-faible) après un traitement antérieur par hormonothérapie, inhibiteur de CDK4/6 et au moins deux lignes de chimiothérapie, comprenant un taxane et dont au moins une a été administrée au stade métastatique.

La spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) a été évaluée par la Commission de la Transparence le 24 mai 2023 dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable 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 ». Un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie ont été octroyés.

Le collège de la HAS a octroyé le 23 février 2023 une autorisation d'accès précoce pré-AMM à la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan), dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».

En cas d'échec de la deuxième ligne de traitement, la prise en charge est également fondée sur l'utilisation séquentielle de monochimiothérapies jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable : anthracyclines, taxanes, capécitabine, éribuline, vinorelbine, et sels de platines sont des options. D'autres options telles que les polychimiothérapies sont également considérées chez les patients pour lesquels une réponse rapide est nécessaire en raison d'une défaillance multiviscérale imminente.

### **Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :**

L'identification des alternatives a été faite dans le périmètre de l'AMM. Les alternatives de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au préalable une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade métastatique.

#### **→ Traitements médicamenteux**

A ce jour, aucun médicament ne dispose d'un libellé d'AMM spécifique chez les patients ayant reçu au préalable une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade métastatique. Cependant, selon les recommandations de prise en charge du cancer du sein<sup>7,8,10,11,12</sup>, les chimiothérapies sont utilisées dans cette population. La spécialité ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) est également recommandée à ce stade de la maladie mais uniquement pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-).

**Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation**

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Anthracyclines</b>				
ADRIPLASTINE (doxorubicine) Pfizer	Carcinomes du sein.	ND	Important	ND
Génériques d'ADRIPLASTINE Accord Healthcare France, Arrow		NA	Important	ASMR V par rapport à l'ADRIPLASTINE®
CAELYX (doxorubicine liposomale pé-gylée) Baxter SAS	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.	25/05/2016 (réévaluation)	NA	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
FARMORUBICINE (épirubicine) Pfizer	Carcinomes mammaires.	1990 (inscription)	ND	ND
Génériques du FARMORUBICINE Accord Healthcare France, Arrow, Medac, Mylan, Teva		NA	Important	ASMR V par rapport au FARMORUBICINE®
<b>Taxanes</b>				
TAXOTERE (docetaxel) Sanofi-Aventis	En association à la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.	ND	ND	ND
Génériques de TAXOTERE Accord Healthcare France, Amring, Arrow, Fresenius, Pfizer		NA	Important	ASMR V par rapport au TAXOTERE®

TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb	En monothérapie pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline. En association avec une anthracycline chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique auxquelles un traitement par anthracycline convient.	ND	ND	ND
Génériques de TAXOL Accord Healthcare France, Arrow, Fresenius, Mylan, Pfizer, Sandoz, Teva		NA	Important	ASMR V par rapport au TAXOL®

### Autres agents antinéoplasiques

XELODA (capécitabine) Roche	En association avec le docétaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.	19/02/2003 (inscription)	Important	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle
Génériques de XELODA Accord Healthcare France, Arrow, Biogaran, EG Labo, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva	En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.	NA	ND	ND
ENDOXAN (cyclophosphamide) Baxter SAS	Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.	15/02/2006 (inscription)	Important	ND
Génériques de ENDOXAN Reddy Pharma SAS, Sandoz		NA	Important	ASMR V par rapport à ENDOXAN®
GEMZAR (gemcitabine) Lilly France S.A.	La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.	10/11/2004 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Génériques de GEMZAR Accord Healthcare France, Arrow, Pfizer, Fresenius Kabi, Sandoz, Sun Pharmaceutical Industries Europe Bv, Hikma Farmaceutica (Portugal) SA		NA	Important	ASMR V par rapport à GEMZAR®

HALAVEN (éribuline) Eisai	HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.	23/09/2015 (extension d'indication en 2ème ligne)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
		20/07/2011 (inscription en 3ème ligne et plus)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre	Cancer du sein avancé en monothérapie ou en association avec d'autres agents.	14/12/2005 et 29/04/2009 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Génériques de NAVELBINE Accord Healthcare France, Arrow, Pierre Fabre, Sandoz		NA	Important	ASMR V par rapport à NAVELBINE®

#### Anticorps conjugué

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) Daiichi Sankyo	En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable 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	24/05/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie
---	---	--	-----------	--

#### → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (chimiothérapies et ENHERTU [trastuzumab déruxtécán]). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) repose sur une étude de phase III (TROPiCS-02), de supériorité, contrôlée versus une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi éribuline, capécitabine, gemcitabine ou vinorelbine), randomisée, en ouvert et en groupes parallèles réalisée chez des patients atteints d'un cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane quel que soit le stade et ayant reçu 2 à 4 lignes de chimiothérapie au stade métastatique. L'objectif principal était de démontrer la supériorité du sacituzumab govitecan versus la mono-chimiothérapie sur le critère de survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) selon les critères RECIST 1.1.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude TROPiCS-02

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, dont l'objectif est de démontrer, la supériorité de sacituzumab govitecan par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur en termes de SSP évaluée par un comité indépendant (BICR).

L'analyse principale de la survie sans progression a eu lieu le 03/01/2022, l'analyse principale de la survie globale/taux de réponse globale/qualité de vie a eu lieu le 01/07/2022. Une analyse de suivi a été effectuée le 01/12/2022.

##### Principaux critères d'inclusion

- un cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) métastatique,
- un cancer réfractaire ou en rechute après au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de chimiothérapie systémique antérieures dans un contexte métastatique. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant pour une maladie à un stade précoce étant considéré comme une chimiothérapie antérieure si le développement de la maladie non résécable, localement avancée ou métastatique est survenue dans les 12 mois suivant le traitement ;
- précédemment reçu au moins 1 taxane, 1 hormonothérapie et 1 inhibiteur de CDK 4/6 quel que soit le stade ;
- ECOG de 0 à 1.

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir en fonction du groupe de randomisation :

- **Groupe sacituzumab govitecan (SG)** : 10 mg/kg administré en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (*posologie évaluée dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce*) ;
- **Groupe mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur** :
- **éribuline** : 1,23 mg/m<sup>2</sup> (pour les centres européens) ou 1,4 mg/m<sup>2</sup> (pour les centres américains) administrée en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (*posologie de l'AMM*) ;
- **capécitabine** : 1 000-1 250 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie orale 2 fois par jour pendant les 14 premiers jours de chaque cycle de 21 jours (*posologie de l'AMM*) ;
- **gemcitabine** : 800-1 200 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion IV aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours (*posologie de l'AMM*) ;
- **vinorelbine** : 25 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion IV une fois par semaine (*posologie de l'AMM*).

La randomisation (1 : 1) a été stratifiée selon les critères suivants :

- le nombre de lignes de chimiothérapie antérieures (2 lignes / 3-4 lignes),
- la présence de métastases viscérales (oui / non)
- un antécédent de traitement par hormonothérapie au stade métastatique pendant au moins 6 mois (oui / non).

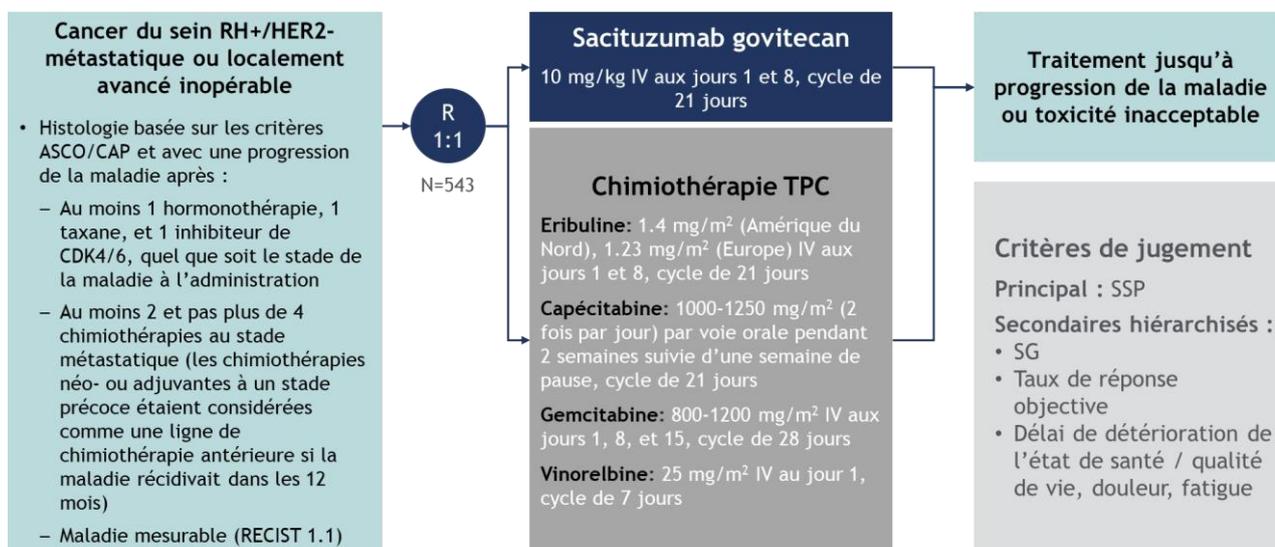


Figure 1. Schéma de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)

IV : Intraveineux.

## Critère de jugements

Le critère de jugement principal a été la **survie sans progression (SSP)** définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation de la progression de la maladie ou du décès du patient toutes causes confondues, évaluée par le BICR selon les critères RECIST 1.1, dans la population en intention de traiter (ITT). A noter, les patients ayant reçu un nouveau traitement anticancéreux, avant une progression de la maladie ou le décès, étaient censurés à la date de la dernière évaluation radiographique de la maladie avant l'administration d'un nouveau traitement anticancéreux.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

- la **survie globale** (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient toutes causes confondues ;
- le **taux de réponse objective** (ORR), évalué par le BICR, défini comme la proportion de patients ayant connu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) pendant le traitement et confirmée au moins 4 semaines après la réponse initiale selon les critères RECIST 1.1 ;
- le **délai de détérioration des domaines état de santé général / de la qualité de vie, douleur et fatigue** évalués par le questionnaire EORTC QLQ-C30<sup>13</sup>.

### Gestion du risque $\alpha$

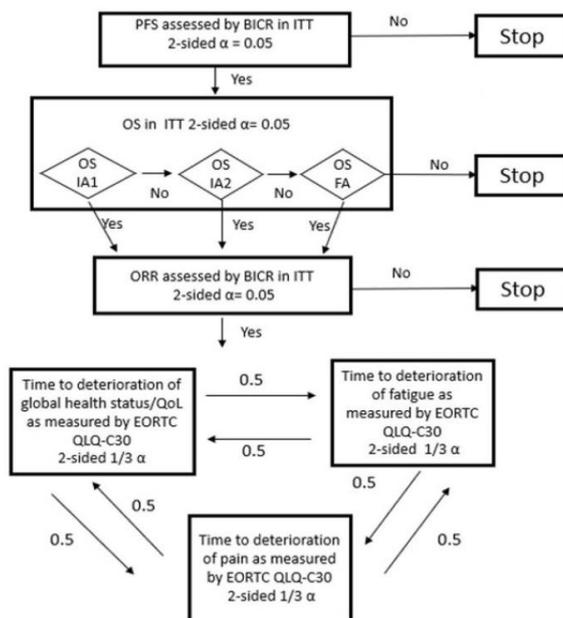


Figure 2. Séquence hiérarchique de l'étude TROPiCS-02

#### - Multiplicité des critères

Le taux d'erreur de type I global pour l'étude est contrôlé à un risque alpha bilatéral de 0,05.

Le critère de jugement principal de SSP a été testé avec un risque  $\alpha$  bilatéral de 0,05.

Pour les trois autres critères de jugements, une analyse séquentielle hiérarchique a été mise en place. En cas de non-significativité de l'un d'entre eux, l'analyse était interrompue. Ces critères ont été testés avec un risque  $\alpha$  bilatéral de 0,05 dans l'ordre suivant :

- SG : 3 analyses étaient prévues au protocole dont 2 analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale (AF) ;
- ORR ;

<sup>13</sup> EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item*) : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible. Le délai de détérioration de l'état de santé général / de la qualité de vie, de la douleur et de la fatigue était défini comme le délai entre la randomisation et la date de détérioration du score d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence pour chacune des échelles (variation cliniquement pertinente) ou la date du décès (toutes causes confondues).

- Qualité de vie : délai de détérioration de l'état de santé général / qualité de vie, de la fatigue et de la douleur.

Ce troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé, le délai de détérioration de l'état de santé général / qualité de vie, de la fatigue et de la douleur, a été testé selon l'approche graphique de Maurer et Bretz afin de contrôler la multiplicité, du fait des 3 dimensions du questionnaire. Selon cette approche, les hypothèses peuvent être testées plusieurs fois, et lorsqu'une hypothèse nulle est rejetée, le risque alpha est réalloué au test des autres hypothèses. Une approche de Bonferroni a été utilisée pour contrôler le risque alpha bilatéral de 0,05 pour les 3 tests d'hypothèse, correspondant à un seuil de significativité de chacune des 3 dimensions du délai de détérioration égal à  $\alpha/3$ .

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

### - Analyse intermédiaire de la SG

Afin de maintenir un risque  $\alpha$  de 0,05, la méthode de Lan-DeMets (par approximation de l'approche de Pocock) a été utilisée pour les trois analyses de SG prévues au protocole (AI1, AI2 et AF) :

- Si 62 % des événements de SG (272/438) étaient survenus lors de l'analyse ayant comparé le groupe sacituzumab govitecan versus mono-chimiothérapie à la date de l'AI1 ;
- En cas de non-significativité de l'AI1 et si 80 % des événements de SG (350/438) étaient survenus lors de l'analyse ayant comparé le groupe sacituzumab govitecan versus mono-chimiothérapie à la date de l'AI2 ;
- En cas de non-significativité de l'AI2, le seuil de significativité bilatéral appliqué pour l'AF de la SG était calculé en fonction des seuils de significativité précédemment utilisés.

Les AI1, AI2 et AF de la SG devaient cependant être basées sur le nombre réel d'événements de SG observés aux dates des analyses, et les seuils de significativité devaient être ajustés en conséquence selon la méthode de Lan-DeMets.

## Population de l'étude

Le premier patient a été inclus le 08/05/2019 et le dernier le 05/04/2021.

Au total, 543 patients ont été randomisés : 272 patients dans le groupe sacituzumab govitecan et 271 patients dans le groupe mono-chimiothérapie.

La majorité des patients inclus était des femmes (99 %), l'âge médian (min – max) était de 56 ans (27 – 86 ans) et le score ECOG était de 0 (45 %) ou 1 (55 %).

La majorité des patients inclus avait un cancer du sein au stade métastatique à l'inclusion (97 %), un statut HER2 négatif à l'inclusion (> 99 %) et un statut RH ER+ et / ou PgR + à l'inclusion (99 %). Le statut de mutation BRCA 1 / BRCA 2 à l'inclusion était négatif chez 41 % des patients et manquant chez 53 % des patients. La majorité des patients inclus avaient des métastases viscérales (95%).

Le nombre médian (min – max) de traitements systémiques antérieurs était de 7 (3 -17). L'ensemble des patients avaient reçu un inhibiteur CDK 4/6 dont une majorité pendant  $\leq$  12 mois (60 %). Une chimiothérapie dans un cadre néo/adjuvant avait été administrée chez 66 % des patients. Un inhibiteur de PARP (olaparib ou talazoparib) avait été administré chez 6 % des patients. La majorité des patients avaient reçu une hormonothérapie au stade métastatique pendant au moins 6 mois (86 %). Le nombre médian (min – max) de chimiothérapies antérieures au stade métastatique était de 3 (0 – 8). Les critères d'inclusions stipulaient que les patients devaient être réfractaire ou en rechute après au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de chimiothérapies systémiques antérieures. Cependant, 6 patients du groupe SG et

2 patients du groupe mono-chimiothérapie ont reçu  $\geq 5$  chimiothérapies antérieures au stade métastatique.

La meilleure réponse au dernier traitement avant l'inclusion dans l'étude était :

- une réponse complète chez  $<1$  % des patients du groupe SG et mono-chimiothérapie;
- une réponse partielle chez 11 % des patients du groupe SG et chez 8 % des patients du groupe mono-chimiothérapie;
- une stabilité de la maladie chez 25 % des patients du groupe SG et chez 17 % des patients du groupe mono-chimiothérapie;
- une progression de la maladie chez 42 % des patients du groupe SG et chez 47 % des patients du groupe mono-chimiothérapie;
- non reportée/non disponible ou non applicable ou manquante chez 22 % des patients du groupe SG et chez 28 % des patients du groupe mono-chimiothérapie.

Le délai médian (min – max) entre la dernière progression de la maladie et la randomisation était de 0,9 mois (0,1 – 11,7 mois).

Dans le groupe mono-chimiothérapie, l'éribuline a été administré chez la majorité des patients (48 % des patients). Les autres mono-chimiothérapies administrées ont été la vinorelbine chez 23 % des patients, la gemcitabine chez 21 % des patients et la capécitabine chez 8 % des patients. Dans le groupe mono-chimiothérapie, 3 patients ont reçu une chimiothérapie déjà reçue avant inclusion (2 patients avaient déjà reçu de la capécitabine et 1 patient de la vinorelbine).

### Résultats sur le critère de jugement principal

L'extraction des données pour l'analyse principale de la SSP a été effectuée le 03/01/2022. La durée de suivi médian (min - max) était de 11,25 mois (0,03 – 27,93 mois) dans le groupe SG et 9,79 mois (0,03 – 25,30 mois) dans le groupe mono-chimiothérapie.

Le sacituzumab govitecan a démontré sa supériorité par rapport à la mono-chimiothérapie sur la survie sans progression évaluée par un BICR (critère de jugement principal), dans la population ITT: HR = 0,661, IC<sub>95%</sub> = [0,529 ; 0,826] ; p = 0,0003). La médiane de SSP était de 5,5 mois (IC<sub>95%</sub> [4,2 ; 7,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,0 mois (IC<sub>95%</sub> [3,1 ; 4,4]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 1,5 mois.

Une analyse de sensibilité de la SSP a été réalisée en ne censurant pas les patients ayant initié un nouveau traitement anticancéreux ou ayant manqué une visite d'évaluation avant progression ou décès. Les résultats étaient cohérents avec l'analyse principale : médiane de 5,7 mois (IC<sub>95%</sub> [4,6 ; 7,3]) dans le groupe sacituzumab govitecan et 4,3 mois (IC<sub>95%</sub> [3,7 ; 5,3]) dans le groupe mono-chimiothérapie (HR : 0,738 ; IC<sub>95%</sub> [0,606 ; 0,900]).

Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés dans les autres analyses de sensibilité.

Deux autres analyses ont été effectuées : lors de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire de la SG (extraction de la base du 01/07/2022) et une analyse de suivi (extraction de la base du 01/12/2022). Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés durant ces analyses.

### Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Lors de l'analyse principale de la SSP, soit l'extraction des données du 03/01/2022, l'analyse de la SG a été statistiquement non significative et par conséquent, l'analyse hiérarchisée a été interrompue. Cette analyse correspondait à la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire de la SG.

Lors de la 2ème analyse intermédiaire de la SG, soit l'extraction des données du 01/07/2022, l'ORR et la qualité de vie ont également été testés, comme prévu au protocole. La durée de suivi médian (min - max) était de 13,80 mois (0,03 – 35,48 mois) dans le groupe SG et de 10,68 mois (0,03 – 33,15 mois) dans le groupe mono-chimiothérapie.

Le sacituzumab govitecan a démontré sa supériorité par rapport à la mono-chimiothérapie, dans la population ITT, sur :

- la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : HR = 0,789, IC<sub>95%</sub> = [0,646 ; 0,964] ; p = 0,02000. La médiane de SG a été de 14,4 mois (IC<sub>95%</sub> [13,0 ; 15,7]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 11,2 mois (IC<sub>95%</sub> [10,1 ; 12,7]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu en médiane de 3,2 mois.
- le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 1,625, IC<sub>95%</sub> = [1,034 ; 2,555], p = 0,0348.

Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés dans les analyses de sensibilité et lors de l'analyse de suivi (extraction de la base du 01/12/2022).

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et par conséquent, ne sont pas présentés.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TROPiCS-02 à l'aide d'un questionnaire spécifique du cancer l'EORTC QLQ-C30. Trois dimensions ont été analysées en tant que critère secondaire hiérarchisé a priori : l'état de santé globale / qualité de vie, la fatigue et la douleur selon le questionnaire EORTC QLQ-C30. Ces critères ont été analysés avec une analyse de survie, par le délai jusqu'à la détérioration. Ce délai était défini comme le délai entre la randomisation et la date de détérioration du score d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence pour chacune des échelles ou la date du décès (toutes causes confondues).

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie et le délai de détérioration de la fatigue :

- la médiane du délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie était de 4,3 mois (IC<sub>95%</sub> [3,1 ; 5,7]) dans le groupe SG et de 3,0 mois (IC<sub>95%</sub> [2,2 ; 3,9]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain en médiane de +1,3 mois (HR = 0,751 ; IC<sub>95%</sub> [0,612 ; 0,922] ; p = 0,0059).
- la médiane du délai de détérioration de la fatigue était de 2,2 mois (IC<sub>95%</sub> [1,6 ; 2,8]) dans le groupe SG et de 1,4 mois (IC<sub>95%</sub> [1,1 ; 1,9]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain en médiane de +0,8 mois (HR = 0,732 ; IC<sub>95%</sub> [0,598 ; 0,894] ; p = 0,0021).

Aucune différence significative n'a été démontrée sur le délai de détérioration de la douleur.

Malgré la hiérarchisation du critère qualité de vie, la portée de ces résultats doit être interprétée en prenant en compte les points suivants :

- le choix d'un seuil de 10 points pour qualifier la détérioration de la qualité de vie, de la douleur, ou de la fatigue, n'a pas été justifié dans le protocole, et sa pertinence clinique n'est pas formellement assurée ;
- l'utilisation d'une analyse de survie (temps jusqu'à la survenue d'un événement) implique :
  - la binarisation de variables initialement quantitatives (scores de 0 à 100) en un critère de survenue ou non d'un événement selon un seuil prédéfini (présence d'une détérioration d'au

minimum 10 points), là ou une analyse de l'évolution moyenne des scores selon des méthodes adaptées aux variables quantitative aurait pu être menée;

- le caractère définitif de l'événement détérioration de la qualité de vie, de la fatigue, ou de la douleur, dans l'estimation des courbes de survie (si un sujet subit l'événement « dégradation d'au moins 10 points », alors il est définitivement censuré), alors que cet événement n'est pas de nature irréversible (une amélioration est possible après dégradation) ;
- l'absence de possibilité d'une mise en évidence d'une l'évolution « positive » de la qualité de vie, de la fatigue, ou de la douleur, puisque ces dernières n'étaient ainsi considérées dans les analyses statistiques que comme pouvant se dégrader (survenue de l'événement d'intérêt) ou se maintenir (absence de survenue de l'évènement d'intérêt) au cours de l'analyse.

Des analyses exploratoires ont également été réalisées avec le questionnaire générique EQ-5D-5L et le questionnaire PRO-CTCAE. Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Etude TROPiCS-02

A l'extraction de la base du 01/12/2022, les patients inclus dans la population de tolérance (patients ayant reçu les traitements de l'étude) ont été suivis au cours de l'étude pendant un délai médian de 14,39 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 10,97 mois dans le groupe mono-chimiothérapie.

La durée totale médiane du traitement (min – max) était de 4,11 mois (0,03 – 35,42 mois) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 2,33 mois (0,03 – 22,31 mois) dans le groupe mono-chimiothérapie.

Au total, 100 % des patients du groupe sacituzumab govitecan et 96 % des patients du groupe mono-chimiothérapie ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment signalés dans le groupe sacituzumab govitecan ont été la neutropénie (71 %), la diarrhée (62 %) et les nausées (59 %). Dans le groupe mono-chimiothérapie, les EI les plus fréquemment signalés ont été la neutropénie (55 %), les nausées (35 %) et la fatigue (33 %).

Des EI de grades  $\geq 3$  ont été observés chez 74 % des patients du sacituzumab govitecan et chez 60 % du groupe mono-chimiothérapie. Les plus fréquemment signalés dans le groupe sacituzumab govitecan ont été la neutropénie (52 %), la diarrhée (10 %) et la leucopénie (9 %). Dans le groupe mono-chimiothérapie, les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment signalés ont été la neutropénie (39 %), la leucopénie (6 %), la neutropénie fébrile et la dyspnée (4 % chacun).

La proportion de patients ayant eu des EI grave (EIG) a été de 28 % dans le groupe sacituzumab govitecan et de 19 % dans le groupe mono-chimiothérapie. Les EIG les plus fréquents dans le groupe sacituzumab govitecan ont été la diarrhée (5 %), la neutropénie fébrile (4 %) et la neutropénie (3 %). Dans le groupe mono-chimiothérapie, les EIG les plus fréquemment signalés ont été la neutropénie fébrile (4 %), la pneumonie et les nausées (2 % chacun) et la dyspnée (>2 %).

La proportion de patients ayant eu des EI qui ont entraîné l'arrêt du traitement a été de 6 % dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4 % dans le groupe mono-chimiothérapie.

Au total, 211 décès sont survenus dans le groupe sacituzumab govitecan et 205 décès dans le groupe mono-chimiothérapie. La majorité des décès ont été attribués par l'investigateur (étude en ouvert) à la progression de la maladie : 72 % dans le groupe sacituzumab govitecan et 73 % dans le groupe mono-chimiothérapie.

La proportion d'EI ayant entraîné le décès a été de 2 % (6/268 patients) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 0 % dans le groupe mono-chimiothérapie.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Evénements indésirables d'intérêt particulier - population de tolérance

	Groupe sacituzumab govitecan N=268 n (%)		Groupe mono-chimiothérapie N=249 n (%)	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Diarrhée	166 (61,9 %)	27 (10,1 %)	57 (22,9 %)	3 (1,2 %)
Neutropénie	195 (72,8 %)	149 (55,6 %)	138 (55,4 %)	99 (39,7 %)
Neutropénie fébrile	16 (6,0 %)	16 (6,0%)	11 (4,4 %)	11 (4,4 %)
Infections	101 (37,7 %)	23 (8,6 %)	67 (26,9 %)	12 (4,8 %)
Neuropathie	44 (16,4 %)	7 (2,6 %)	62 (24,9 %)	9 (3,6 %)
Hypersensibilité	71 (26,5 %)	4 (1,5 %)	48 (19,3 %)	2 (0,8 %)
Évènement pulmonaire*	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)

\*Correspond à une maladie pulmonaire interstitielle

### 3.3.2 Données issues du PSUR

Le sacituzumab govitecan est commercialisé depuis le 22 avril 2020, dans le traitement du cancer du sein triple négatif. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 21 avril 2023 à TRODELVY (sacituzumab govitecan) était d'environ 21 964 patients. Durant le dernier rapport (couvrant la période du 22 octobre 2022 au 21 avril 2023), aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

### 3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de TRODELVY (sacituzumab govitecan) (version 2.0, 14/01/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Infections graves secondaires à une neutropénie Diarrhée sévère Hypersensibilité
<b>Risques importants potentiels</b>	Toxicité embryofœtale
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère Immunogénicité

## 3.4 Données d'utilisation

### 3.4.1 Données issues de l'accès précoce

En France, TRODELVY (sacituzumab govitecan) fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM octroyé par le collège de la HAS le 23/02/2023 dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non

résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce pré-AMM sur la période du 09/03/2023 au 02/10/2023. Au cours de cette période, 1 110 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 948 patients ont été inclus dans cet accès précoce au regard des critères d'éligibilité du PUT-RD. Au total, 385 (40,6 %) des 948 patients ont été considérés comme exposés au traitement (confirmation d'administration de traitement reçue via des fiches d'initiation ou fiches de suivi).

### 3.5 Modification du parcours de soins

Le sacituzumab govitecan doit être utilisé uniquement par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse, et non en injection ou bolus intraveineux.

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.

Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur le parcours de soins.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GS-US-598-6168 (ASCENT 07) ClinicalTrials.gov NCT05840211 Numéro EudraCT 2022-502593-17	Etude de phase III, menée en ouvert, randomisée versus TPC (paclitaxel, nab-paclitaxel, ou capécitabine) chez des patients RH+/HER2- (IHC0 ou HER2-faible [IHC 1+, IHC 2+/ISH-]) localement avancé inopérable ou métastatique ayant préalablement reçu une hormonothérapie	Q3 2025

#### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein triple négatif, le carcinome urothélial, le CBNPC, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le carcinome de l'endomètre et le CBPC.

## 4. Discussion

Au total, TRODELVY (sacituzumab govitecan) a démontré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi éribuline, capécitabine, gemcitabine ou vinorelbine) dans une étude randomisée, en ouvert (TROPiCS-02) menée chez 543 patients adultes atteints de cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH) localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane, et ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 chimiothérapies pour la maladie métastatique :

- la survie sans progression (critère de jugement principal) : HR = 0,661, IC<sub>95%</sub> = [0,529 ; 0,826] ; p = 0,0003). La médiane de SSP était de 5,5 mois (IC<sub>95%</sub> [4,2 ; 7,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,0 mois (IC<sub>95%</sub> [3,1 ; 4,4]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une différence ponctuelle de 1,5 mois.
- la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de la 2ème analyse intermédiaire : HR = 0,789, IC<sub>95%</sub> = [0,646 ; 0,964] ; p = 0,0223. La médiane de SG était de 14,4 mois (IC<sub>95%</sub> [13,0 ; 15,7]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 11,2 mois (IC<sub>95%</sub> [10,1 ; ]) dans le groupe mono-chimiothérapie, soit une différence ponctuelle de 3,2 mois.
- le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 1,625, IC<sub>95%</sub> = [1,034 ; 2,555], p = 0,0348.
- le délai de détérioration de l'état de santé globale / qualité de vie (HR = 0,751 ; IC<sub>95%</sub> [0,612 ; 0,922] ; p = 0,0059) et de la fatigue (HR = 0,732 ; IC<sub>95%</sub> [0,598 ; 0,894] ; p = 0,0021) selon le questionnaire EORTC QLQ-C30. Aucune différence significative n'a été démontrée sur le délai de détérioration de la douleur.

Cependant, la portée de ces données est limitée par une transposabilité des résultats non assurée chez des patients non prétraités par 2 lignes de chimiothérapie et également par un profil de tolérance de sacituzumab govitecan marqué par un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  de 74 % (60% dans le groupe mono-chimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la morbi-mortalité et partiellement sur la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de la démonstration d'un impact supplémentaire sur la survie sans progression et la survie globale par rapport aux chimiothérapies, comparateurs cliniquement pertinents, la Commission considère que TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement **de 3<sup>ème</sup> ligne et plus (après au moins deux traitements systémiques)** du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique.

Compte tenu de l'absence de données comparatives versus ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), non résécable 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, la place de TRODELVY (sacituzumab govitecan) par rapport à ce traitement ne peut être précisée.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2, à savoir :

- les monochimiothérapies tels que les anthracyclines (doxorubicine, la doxorubicine liposomale pégylée), les taxanes (doxetacel et paclitaxel), la capécitabine, le cyclophosphamide, la gemcitabine, l'éribuline, la vinorelbine.
- ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) indiqué chez les patients adultes présentant un cancer du sein HER2- faible non résécable 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. Ce traitement a fait l'objet d'un développement concomitant avec TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication concernée par le présent avis.

## 5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important en raison :
  - de la démonstration d'une supériorité du sacituzumab govitecan versus traitement par chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur sur la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse objective et partiellement sur la qualité de vie,
  - du profil de tolérance jugé acceptable malgré un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  de 74 % (60% dans le groupe monochimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie).
- Il s'agit d'un traitement à administrer en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié, compte-tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (survie sans progression et survie globale) mais avec une transposabilité des résultats non assurée chez des patients non prétraités par 2 lignes de chimiothérapie;
  - d'un impact partiellement démontré sur la qualité de vie ;
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;
  - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie ;

TRODELVY (sacituzumab govitecan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200 mg est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200 mg sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III ouverte, randomisée, de la supériorité du sacituzumab govitecan par rapport à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capécitabine, gemcitabine et vinorelbine) chez des patients adultes atteints de cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane, et ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 chimiothérapies pour la maladie métastatique, en termes :
  - de survie sans progression avec une différence ponctuelle en médiane de +1,5 mois et un HR = 0,661, IC<sub>95%</sub> = [0,529 ; 0,826] ;
  - de survie globale avec une différence ponctuelle en médiane de +3,2 mois et un HR = ,789, IC<sub>95%</sub> = [0,646 ; 0,964] ;
  - du taux de réponse objective avec un OR = 1,625, IC<sub>95%</sub> = [1,034 ; 2,555] ;
  - d'amélioration partielle de la qualité de vie portant sur le délai de détérioration de l'état de santé globale et de la fatigue mais sans amélioration des douleurs.

et malgré :

- un profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  de 74 % (60% dans le groupe mono-chimiothérapie) et des EI graves de 28 % (19 % dans le groupe mono-chimiothérapie).
- par ailleurs, le plan de gestion de risque retient comme risques importants identifiés notamment les infections graves secondaires à une neutropénie et la diarrhée sévère.

**la Commission considère que TRODELVY (sacituzumab govitecan) 200mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.**

## 5.5 Population cible

La population cible de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le cadre de l'indication AMM concernée correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique.

En France, selon les données épidémiologiques de l'INCa l'incidence du cancer du sein (tous types confondus) est de 61 214 en 2023<sup>3</sup>. La proportion des patients diagnostiqués à un stade métastatique

d'emblée (de novo) est estimée à 12 %, soient 7 346 patients par an. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10 % à 25 % évolueront vers un stade métastatique<sup>14</sup> soit entre 5 387 et 13 647 patients. Au total, le nombre de nouveaux patients atteints d'un cancer du sein métastatique chaque année en France est estimé entre 12 733 et 20 813 patients par an.

D'après un rapport des données issues de la cohorte ESME fourni par le laboratoire, 60 % des patients atteints d'un cancer du sein au stade métastatique seraient RH+/HER2-, soit entre 7 640 et 12 488 patients.

Parmi ces patients, il est estimé que 41 % reçoivent au moins 3 lignes de traitement au stade métastatique dont 94 % ont reçu une hormonothérapie quel que soit le stade et 57 % ont reçu au moins deux traitements systémiques au stade métastatique, soit au total entre 1 678 et 2 743 patients. De plus, il est estimé que 87 % de ces patients sont éligibles à recevoir une nouvelle ligne de traitement, soit entre 1 460 et 2 387 patients.

**La population cible est estimée à entre 1 460 et 2 387 patients par an.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnement

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

<sup>14</sup> HAS. Avis de CT d'ENHERTU en date du 16 juin 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT19098\\_ENHERTU\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19098](https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT19098_ENHERTU_PIC_INS_AvisDef_CT19098)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 06 AVRIL 2022

***Sacituzumab govitecan***  
**TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Première évaluation**

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie

### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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.

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 1ère ligne et plus sont le plus souvent des mono-chimiothérapies et vont dépendre essentiellement des traitements reçus précédemment et de leur antériorité :

- en 1ère ligne sont préférés les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab 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 cas d'expression de PD-L1, les dernières recommandations internationales NCCN préconisent l'association de pembrolizumab + chimiothérapie comme traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$ .

- en 2ème ligne et plus, il n'existe pas de traitement standard, des mono-chimiothérapies telles 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.

#### **Place du médicament**

**TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.**

**En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.**

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de TRODELVY (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 résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitement systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>o survie globale dans les populations sans métastases cérébrales (HR= 0,48, IC<sub>95%</sub>[0,38 ; 0,59]) et ITT (incluant les métastases cérébrales) (HR= 0,51, IC<sub>95%</sub>[0,41 ; 0,62]).</li> <li>o et de survie sans progression dans les populations sans métastases cérébrales (HR=0,41, IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 0,52]) et ITT (HR=0,43, IC<sub>95%</sub> [0,35 ; 0,54] ;).</li> </ul> </li> <li>- d'un profil de tolérance acceptable par rapport à la chimiothérapie mais marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements), hématologiques (neutropénie et anémie) et généraux (fatigue, infection, hypersensibilité) que dans le groupe chimiothérapie,</li> <li>- et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que <b>TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie.</b></p>
<b>ISP</b>	TRODELVY (sacituzumab govitecan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.</p> <p>En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.</p>
<b>Population cible</b>	Au maximum 2000 patients par an

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication d'AMM obtenue le 22/11/2021 : **« TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. »**

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

Cette spécialité est disponible en France dans le cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS.

## 02 INDICATIONS

---

**« TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. »**

## 03 POSOLOGIE

---

« 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.

### Traitement préventif

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

## 04 BESOIN MEDICAL

---

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes avec 58 459 cas estimés en 2018<sup>1</sup>. Cette incidence 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<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer chez la femme.

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-).

---

<sup>1</sup> 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.

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<sup>2,3</sup>.

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<sup>ère</sup> ligne et plus sont le plus souvent des mono-chimiothérapies et vont dépendre essentiellement des traitements reçus précédemment et de leur antériorité :

- **en 1<sup>ère</sup> ligne** sont préférés les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab<sup>4</sup> 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 cas d'expression de PD-L1, les dernières recommandations internationales NCCN préconisent l'association de pembrolizumab + chimiothérapie comme traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$ .

- **en 2<sup>ième</sup> ligne et plus**, il n'existe pas de traitement standard, des mono-chimiothérapies telles 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.

**Chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical important de disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour **le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.**

---

<sup>2</sup> NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 5.2021

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Bévacicumab dispose d'une prise en charge dérogatoire en France pour le traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

## 05.1 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 cyclophosphamide. 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.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie, sont les traitements cités ci-dessus.

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

### ► AMM aux États-Unis

La spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant :

***“TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, at least one of them for metastatic disease”.***

Ce libellé est superposable à celui de l'indication faisant l'objet de la présente demande.

### ► Prise en charge dans l'Union Européenne

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

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans **le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie**, repose sur les résultats de l'étude IMMU-132-05 (étude ASCENT).

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 résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitement systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé.

### 07.1 Efficacité

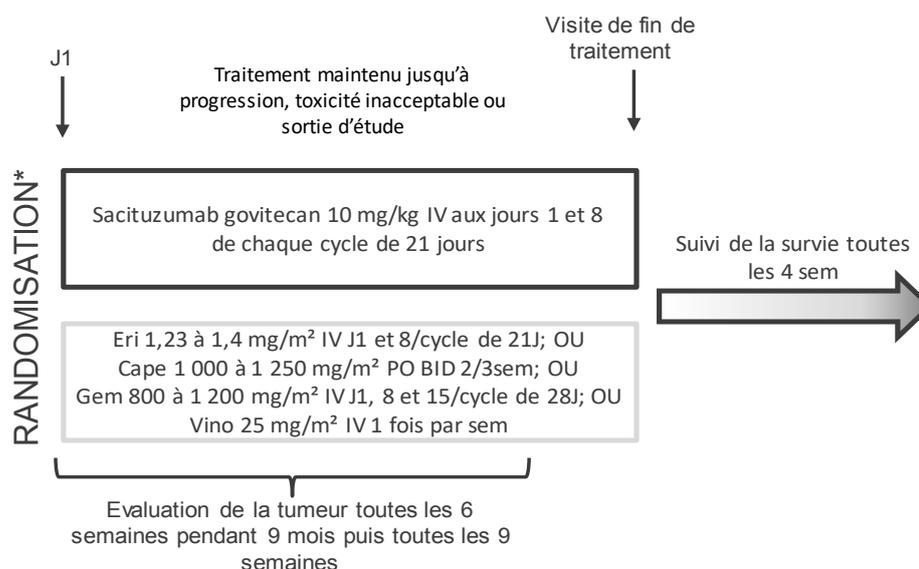
#### 7.1.1 Etude ASCENT

<b>Référence</b>	An international, multi-center, open-label, randomized, phase 3 trial of sacituzumab govitecan versus treatment of physician choice in patients with metastatic triple negative breast cancer who received at least two prior treatment <sup>5</sup> .
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02574455
<b>Principal objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan à celle de la chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC) sur le critère de survie sans progression, chez des patients atteints de cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique, précédemment traités par au moins 2 chimiothérapies systémiques, et ne présentant pas de métastase cérébrale à l'inclusion.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (stratification selon le nombre de traitements précédents pour la maladie avancée [2-3 et > 3], la région géographique et la présence de métastases cérébrales), en ouvert, en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de sacituzumab govitecan versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (éribuline, capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine).
<b>Date et durée de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dates de recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus – dernier patient inclus) : 11/2017- 09/2019</li><li>• Date d'extraction de base pour l'analyse principale de survie sans progression : 11/03/2020</li><li>• Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi : 25/02/2021</li></ul> <p>A noter que sur avis du comité de contrôle des données d'efficacité et de tolérance (Mars 2020) cette étude a été arrêtée plus tôt que prévue du fait de signaux d'efficacité.</p> <p>Etude conduite dans 82 centres et 7 pays, dont la France (10 centres ayant inclus 62 patients [11,7% de la population totale de l'étude]).</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patients âgés de 18 ans ou plus ;</li><li>• 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'<i>American Society of Clinical Oncologists/College of American Pathologists</i>. Le caractère triple négatif était défini par une expression &lt; 1% des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et un test négatif par hybridation <i>in-situ</i> pour le HER2 (<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>) ;</li><li>• Maladie métastatique documentée par imagerie (scanner ou Imagerie par Résonance Magnétique [IRM]) ;</li><li>• Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (les maladies uniquement osseuses n'étaient pas incluses) ;</li></ul>

<sup>5</sup> 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.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Les traitements par corticoïdes à haute dose devaient avoir été arrêtés au moins 2 semaines avant la randomisation (une corticothérapie à faible dose [<math>\leq 20</math> mg/j d'équivalent prednisone] était autorisée si stable depuis au moins 4 semaines) ;</li> <li>• 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. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les patients avec une mutation BRCA1/2 ayant reçu un inhibiteur de PARP approuvé, ce traitement pouvait compter comme 1 des 2 lignes de traitement pour ce critère d'inclusion,</li> <li>- 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 ;</li> </ul> </li> <li>• Éligible à une chimiothérapie par éribuline, capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine ;</li> <li>• Score de performance ECOG de 0 ou 1 ;</li> <li>• Espérance de vie <math>\geq 3</math> mois selon l'investigateur.</li> </ul>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients ne devaient pas avoir d'antécédent d'autre tumeur active au cours des 3 dernières années (à l'exception des cancers de la peau non-mélanome et des carcinomes <i>in-situ</i> du col de l'utérus qui étaient acceptés) ;</li> <li>• Infections par le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ;</li> <li>• Antécédent d'angor instable, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive au cours des 6 mois précédant la randomisation, ou arythmie cardiaque cliniquement significative en cours, nécessitant un médicament anti-arythmique ;</li> <li>• Antécédent de maladie pulmonaire obstructive active cliniquement significative ou d'autres maladies respiratoires chroniques modérées à sévères au cours des 6 mois précédant la randomisation ;</li> <li>• Antécédent de saignement cliniquement significatif, d'occlusion intestinale ou de perforation gastro-intestinale au cours des 6 mois précédant la randomisation ;</li> <li>• Infection nécessitant une antibiothérapie dans la semaine précédant la randomisation ;</li> <li>• Maladie chronique inflammatoire de l'intestin active</li> <li>• Antécédent de traitement par irinotécan.</li> </ul>

## Schéma de l'étude



\* Randomisation stratifiée selon le nombre de traitements antérieurs pour le stade avancé (2-3 vs >3), la région géographique et la présence de métastases cérébrales à l'inclusion

Eri=Eribuline, Cape=Capécitabine, Gem=Gemcitabine, Vino= Vinorelbine, PO=*per os*, IV=IntraVeineux ; BID=deux fois par jour ; J=jour ; sem=semaine.

## Traitements étudiés

Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :

- Sacituzumab govitecan 10 mg/kg administré en perfusion IV lente<sup>6</sup> aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours ;
- Le traitement laissé au choix de l'investigateur parmi les 4 monochimiothérapies suivantes :
  - Eribuline 1,23 mg/m<sup>2</sup> (pour les centres européens) ou 1,4 mg/m<sup>2</sup> (pour les centres américains) administré en perfusion IV de 2 à 5 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours,
  - Capécitabine 1 000-1 250 mg/m<sup>2</sup> administré par voie orale 2 fois par jour pendant les 14 premiers jours de chaque cycle de 21 jours,
  - Gemcitabine 800-1 200 mg/m<sup>2</sup> administré en perfusion IV de 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours,
  - Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> administré en perfusion IV de 6-10 minutes une fois par semaine.

Des ajustements de dose et des interruptions temporaires du traitement étaient autorisés en cas de survenue d'événements indésirables.

### Arrêt du traitement :

Le traitement à l'étude devait être arrêté immédiatement dans les cas suivants :

- Première documentation d'une progression de la maladie ou d'une détérioration des symptômes, en absence de bénéfice clinique, indiquant un échec du traitement ;
- Toxicité inacceptable ;
- Interruption temporaire de traitement durant plus de 3 semaines ;
- Grossesse ;
- Décision du médecin ;
- Retrait de consentement du patient ;
- Critères spécifiques en fonction du traitement reçu

### Traitements concomitants :

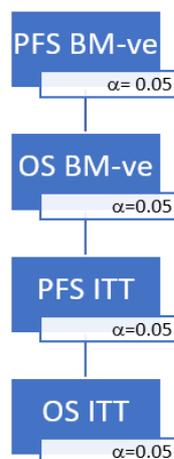
Au cours de l'étude, les patients ne devaient pas recevoir d'autres anticancéreux, une corticothérapie à haute dose ou des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4.

<sup>6</sup> ≤50 mg/h pour la première administration puis entre 100 et 200 mg/h pour les administrations suivantes.

<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Survie sans progression (SSP)</b>, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation et évalué par le comité de revue indépendant en aveugle (BICR) d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) (population sans métastase cérébrale [BM-ve]).</li> </ul> <p>La réponse au traitement était évaluée par le BICR selon les critères RECIST version 1.1 toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 36, puis toutes les 9 semaines jusqu'à la progression ou l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux.</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement secondaires clés (hiérarchisés) – population BM-ve et ITT</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Survie globale (SG) en population BM-ve</b>, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> <li>2) <b>Survie sans progression (SSP) en population ITT</b> ;</li> <li>3) <b>Survie globale (SG) en population ITT</b>.</li> </ol> <p><u>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires - population BM-ve et ITT pour les critères d'efficacité, et, population traitée pour les critères de tolérance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de réponse objective, évaluée par le BICR, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement ;</li> <li>• Délai avant obtention de la réponse, défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de première réponse confirmée selon le BICR ;</li> <li>• Durée de réponse, définie comme le délai entre la date d'obtention de la 1<sup>ère</sup> réponse confirmée et la date d'observation par le BICR d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> <li>• Taux de bénéfice clinique, évalué par le BICR, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle ou une maladie stable <math>\geq</math> 6 mois au cours du traitement ;</li> <li>• Taux de réponse objective, délai avant obtention de la réponse, durée de la réponse et taux de bénéfice clinique évalués par l'investigateur ;</li> <li>• Qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 ;</li> <li>• Tolérance du traitement évaluée par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Il était prévu d'inclure un total de 488 patients en population ITT dont un maximum de 15% (n=74) présentant des métastases cérébrales. De plus, il a été fait l'hypothèse qu'un HR entre les groupes de 0,667 sur le critère de SSP, correspondant à une amélioration de 50% sur ce même critère avec sacituzumab govitecan par rapport au TPC, était cliniquement pertinent.</p> <p>L'analyse principale de SSP devait être réalisée lorsque 425 événements avaient été rapportés par l'investigateur en population ITT (uniquement si <math>\geq</math> 315 événements avaient également été rapportés selon le BICR en population BM-ve). Si le HR était de 0,667 pour l'analyse de la SSP selon le BICR en population BM-ve, alors l'étude disposait d'une puissance de 95% pour démontrer la différence entre les groupes de traitement avec un risque alpha de 0,05.</p> <p>La survie globale devait être évaluée une première fois (première analyse intermédiaire) en même temps que l'analyse principale de SSP, et une seconde fois (analyse finale) lorsque 330 décès auraient été rapportés en population BM-ve. En supposant que 72% des décès prévus auraient été rapportés lors de l'analyse intermédiaire, et si le HR était de 0,7 pour l'analyse de la SG en population BM-ve, alors l'étude disposait d'une puissance de 89,5% pour démontrer la différence entre les groupes de traitement avec un risque alpha de 0,05. A noter que pour l'analyse intermédiaire de SG, le niveau de significativité devait être calculé en utilisant une procédure de dépense de l'alpha de Lan-DeMets avec des bornes d'O'Brien et Fleming.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u></b></p> <p>Les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés ont fait l'objet d'une analyse hiérarchisée. L'ordre hiérarchique des tests est celui présenté dans la Figure ci-dessous. La population BM-ve était testée en premier pour chacun des critères de SSP et de SG, suivie par la population ITT.</p>

Les tests statistiques formels continuaient tant que la supériorité par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur était démontrée sur les critères de jugement, selon l'ordre prédéfini. Le risque  $\alpha$  était transmis d'un critère au suivant jusqu'à la fin de l'analyse hiérarchisée.

**Figure : Analyse hiérarchisée de l'étude ASCENT**



PFS = Survie sans progression ; OS = Survie globale.

Deux éléments sont à noter pour l'analyse hiérarchisée :

- Pour les analyses de SG, si pertinent, l'alpha était ajusté selon le nombre réel de décès observés (que ce soit pour l'analyse intermédiaire ou l'analyse finale) en utilisant une procédure de dépense de l'alpha de Lan-DeMets avec des bornes d'O'Brien et Fleming,
- En cas d'absence de significativité sur le critère de SG lors de l'analyse intermédiaire (que ce soit en population BM-ve ou ITT), l'alpha était conservé pour l'analyse finale de SG lors de laquelle l'hypothèse pouvait être à nouveau testée, sans rupture de la hiérarchie.

**Lors de l'analyse intermédiaire, le nombre d'événements de SSP et de décès prévus au protocole avait été atteint. L'analyse intermédiaire de SG a donc été considérée comme l'analyse finale, et aucun ajustement de l'alpha n'a été réalisé.**

#### Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement principal

##### *Test de supériorité de l'effet :*

La comparaison entre les groupes en termes de SSP a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié (selon les facteurs de stratification de la randomisation).

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer la courbe de SSP.

##### *Quantification de l'effet :*

Le *Hazard Ratio* (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% étaient estimés pour la SSP en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule co-variable.

##### *Analyses de sensibilité et en sous-groupes :*

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de SSP en faisant varier les méthodes de censure des données ou en utilisant l'évaluation selon l'investigateur (au lieu de celle du BICR).

Enfin des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon l'âge des patients, leur ethnie, leur région géographique, le statut triple négatif au diagnostic initial, les antécédents de chirurgie ou de radiothérapie, le statut BRCA de la tumeur, le niveau d'expression de Trop-2, la présence de métastase hépatique ou le statut UGT1A1.

#### Méthode d'analyse statistique pour le critère secondaire clé hiérarchisé

Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation de la survie globale en populations BM-ve et ITT, ainsi que de la survie sans progression en population ITT, étaient les mêmes que celles décrites ci-dessus pour le critère de jugement principal.

A noter que des analyses en sous-groupes ont également été réalisées pour ces critères. En plus des sous-groupes mentionnés ci-dessus, une analyse a été réalisée selon la présence/l'absence de métastase cérébrale pour les critères évalués en population ITT. Les patients avec métastases cérébrales étaient définis comme ceux ayant une métastase cérébrale en cours à l'inclusion ou ayant un antécédent de métastase cérébrale (i.e. avec antécédent de radiothérapie cérébrale ou de chirurgie cérébrale liée au cancer).

#### Méthode d'analyse statistique pour les critères secondaires non hiérarchisés

Le taux de réponse objective et le taux de bénéfice clinique ont été analysés par une méthode de Cochran-Mantel-Haensel stratifiée et les intervalles de confiance à 95% des Odd Ratios (OR) ont été calculés selon une méthode exacte de Clopper-Pearson.

Les autres critères ont été analysés en utilisant des statistiques descriptives.

#### Analyse des critères de jugement de tolérance :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 22.1), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, et des anomalies biologiques, ainsi que les patients décédés.

#### Population d'analyse :

Les analyses d'efficacité ont été menées sur deux populations distinctes :

- les patients randomisés ne présentant pas de métastase cérébrale (Population BM-ve)
- l'ensemble des patients randomisés (population ITT).

Elles sont réalisées selon le groupe dans lequel les patients ont été randomisés.

Les analyses de tolérance ont été conduites sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une fois le traitement (population traitée). Les analyses sont réalisées selon le traitement effectivement reçu au cours de l'étude.

#### Principaux amendements au protocole :

Six amendements au protocole ont été effectués pour cette étude :

- Amendement 1 du 05/05/2017 : Ajout du critère d'inclusion sur l'obligation d'un antécédent de traitement par taxane
- Amendement 3 du 22/02/2018 : Ouverture de l'inclusion aux patients avec un cancer du sein triple négatif localement avancé ; augmentation de la taille de l'échantillon ; ajout des objectifs secondaires et des critères secondaires de SSP et de SG en population ITT ; limitation de l'inclusion des patients avec métastases cérébrales à 15% de l'effectif total ;
- Amendement 4 du 11/05/2018 : Retrait de l'objectif secondaire et du critère de jugement secondaire de SSP évaluée par l'investigateur ; ajout du critère de non-inclusion sur les antécédents de traitement par irinotecan ; ajout de la procédure hiérarchisée pour les tests statistiques ;
- Amendement 5 du 14/06/2019 : Retrait de la possibilité d'inclusion des patients avec un cancer du sein triple négatif localement avancé ;

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 529 patients ont été randomisés dans l'étude ASCENT :

- 267 dans le groupe sacituzumab govitecan
- 262 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [TPC]).

Parmi eux, 482 ont reçu au moins 1 dose de traitement.

A la date de l'extraction des données au 11/03/2020, 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. Cette durée était de 11,2 mois et de 6,2 mois respectivement dans la population BM-ve.

Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression de la maladie (86,0% dans le groupe sacituzumab govitecan et 82,1% dans le groupe TPC).

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%).

## ▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement (Tableau 1.)

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). En population ITT, les patients inclus dans l'étude avaient reçu en médiane 4 lignes de traitement systémiques antérieurs. Tous les patients avaient reçu au moins 2 traitements systémiques antérieurs. 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%). Les patients avaient reçu au moins 1 ligne de traitement au stade métastatique (96,6%) ou localement avancé (3,4%). Concernant le nombre de traitements systémiques antérieurs pour le stade avancé (facteur de stratification), 68,9% des patients avaient reçu 2-3 lignes et 31,1% > 3 lignes. Pour rappel, dans les critères d'inclusion, 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.

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.

A noter que 29% des patients avaient précédemment reçu une immunothérapie, dont le pembrolizumab dans 17% des cas.

En population ITT, 61 patients avaient des métastases cérébrales (32 dans le groupe sacituzumab govitecan et 29 dans le groupe TPC).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - Étude ASCENT**

	Population BM-ve		Population ITT	
	Sacituzumab govitecan N=235	TPC N=233	Sacituzumab govitecan N=267	TPC N=262
<b>Age, années</b>				
Médian (Min-Max)	54,0 (29-82)	53,0 (27-81)	54,0 (27-82)	53,0 (27-81)
< 50 ans, n (%)	84 (35,7)	78 (33,5)	96 (36,0)	89 (34,0)
50-64 ans, n (%)	107 (45,5)	109 (46,8)	122 (45,7)	121 (46,2)
≥ 65 ans, n (%)	44 (18,7)	46 (19,7)	49 (18,4)	52 (19,8)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Femmes	233 (99,1)	233 (100)	265 (99,3)	262 (100)
Hommes	2 (0,9)	0	2 (0,7)	0
<b>Ancienneté du diagnostic initial, mois</b>				
Médiane (Min-Max)	39,0 (4,2-432,9)	40,7 (5,5-339,2)	41,1 (4,2-432,9)	42,3 (5,5-339,2)
<b>Ancienneté du diagnostic au stade métastatique, mois</b>				
Médiane (Min-Max)	15,8 (0,1-202,9)	15,2 (-0,4-140,1)	16,8 (0,1-202,9)	15,8 (-0,4-140,1)
<b>Score ECOG, n (%)</b>				
0	108 (46,0)	98 (42,1)	121 (45,3)	108 (41,2)
1	127 (54,0)	135 (57,9)	146 (54,7)	154 (58,8)

<b>Diagnostic de cancer du sein triple négatif d'emblée, n (%)</b>				
Oui	165 (70,2)	157 (67,4)	192 (71,9)	180 (68,7)
<b>Statut mutationnel BRCA1/2, n (%)</b>				
Positif	16 (6,8)	18 (7,7)	20 (7,5)	23 (8,8)
<b>Sites de métastases les plus fréquents, n (%)</b>				
Poumon	108 (46,0)	97 (41,6)	131 (49,1)	115 (43,9)
Foie	98 (41,7)	101 (43,3)	107 (40,1)	114 (43,5)
Ganglion axillaire	57 (24,3)	73 (31,3)	59 (22,1)	78 (29,8)
Ganglion médiastinal	57 (24,3)	62 (26,6)	61 (22,8)	68 (26,0)
Os	48 (20,4)	55 (23,6)	62 (23,2)	63 (24,0)
Paroi thoracique	46 (19,6)	64 (27,5)	51 (19,1)	68 (26,0)
<b>Métastase cérébrale, n (%)</b>				
Oui	NA	NA	32 (12,0)	29 (11,1)
<b>Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)</b>				
Chirurgie	222 (94,5)	222 (95,3)	252 (94,4)	250 (95,4)
Radiothérapie (hors cerveau)	196 (83,4)	185 (79,4)	223 (83,5)	206 (78,6)
<b>Cadre des traitements systémiques précédents, n (%)</b>				
Adjuvant	140 (59,6)	129 (55,4)	161 (60,3)	148 (56,5)
Néoadjuvant	113 (48,1)	111 (47,6)	124 (46,4)	125 (47,7)
Métastatique	226 (96,2)	231 (99,1)	258 (96,6)	260 (99,2)
Localement avancé	8 (3,4)	4 (1,7)	10 (3,7)	5 (1,9)
<b>Nombre de ligne de traitements systémiques antérieures pour le stade avancé* (facteur de stratification), n (%)</b>				
2-3, n (%)	166 (70,6)	164 (70,4)	184 (68,9)	181 (69,1)
> 3, n (%)	69 (29,4)	69 (29,6)	83 (31,1)	81 (30,9)
<b>Nombre de ligne de traitements systémiques antérieures quel que soit le stade</b>				
Médiane (Min-Max)	4,0 (2-17)	4,0 (2-14)	4,0 (2-17)	4,0 (2-14)
2, n (%)	31 (13,2)	31 (13,3)	33 (12,4)	32 (12,2)
3, n (%)	61 (26,0)	55 (23,6)	66 (24,7)	60 (22,9)
4, n (%)	53 (22,6)	57 (24,5)	59 (22,1)	62 (23,7)
5, n (%)	31 (13,2)	36 (15,5)	40 (15,0)	44 (16,8)
> 5, n (%)	59 (25,1)	54 (23,2)	69 (25,8)	64 (24,4)
<b>Médicaments anticancéreux reçus précédemment les plus fréquents, n (%)</b>				
Anthracyclines	188 (80,0)	192 (82,4)	217 (81,3)	218 (83,2)
<i>Doxorubicine</i>	121 (51,5)	122 (52,4)	142 (53,2)	141 (53,8)
<i>Epirubicine</i>	50 (21,3)	55 (23,6)	55 (20,6)	59 (22,5)
Taxane	235 (100)	233 (100)	267 (100)	262 (100)
<i>Paclitaxel</i>	177 (75,3)	187 (80,3)	204 (76,4)	210 (80,2)
<i>Nab-paclitaxel</i>	42 (17,9)	37 (15,9)	49 (18,4)	51 (19,5)
<i>Docétaxel</i>	88 (37,4)	75 (32,2)	101 (37,8)	83 (31,7)
Cyclophosphamide	192 (81,7)	192 (82,4)	221 (82,8)	216 (82,4)
Carboplatine	147 (62,6)	160 (68,7)	164 (61,4)	179 (68,3)
Capécitabine	147 (62,6)	159 (68,2)	171 (64,0)	183 (69,8)
Gemcitabine	70 (29,8)	99 (42,5)	85 (31,8)	106 (40,5)
Eribuline	77 (32,8)	72 (30,9)	88 (33,0)	85 (32,4)

\* 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.

**Les résultats présentés sont issus de l'extraction de la base à la date du 11/03/2020. Il s'agissait d'une analyse intermédiaire qui a été considérée comme l'analyse finale.**

**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. Cette durée était de 11,2 mois et de 6,2 mois respectivement dans la population BM-ve.**

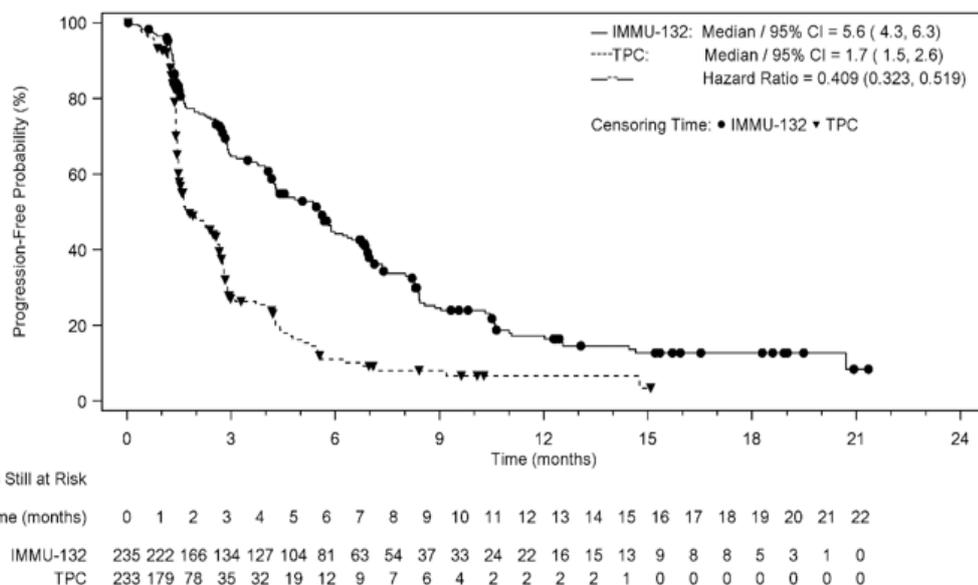
**► Critère de jugement principal : Survie sans progression évaluée en population BM-ve (i.e. sans métastase cérébrale) par le BICR (Tableau 2)**

Un total de 316 événements pour la SSP était survenu dans la population BM-ve : 166 dans le groupe sacituzumab govitecan (70,6%) et 150 dans le groupe TPC (64,4%).

La médiane de survie sans progression dans la population sans métastases cérébrales a été de 5,6 mois (IC<sub>95%</sub> [4,3 ; 6,3]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 1,7 mois (IC<sub>95%</sub> [1,5 ; 2,6]) avec le TPC, soit un gain absolu de +3,9 mois avec sacituzumab govitecan (HR=0,41, IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 0,52]).

**Tableau 2 : Résultats sur le critère principal de SSP en population BM-ve - Étude ASCENT**

	Population BM-ve	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	235	233
Nombre d'événements, n (%)	166 (70,6)	150 (64,4)
HR [IC <sub>95%</sub> ]	0,41 [0,32 ; 0,52]	
p	< 0,0001	
Taux de survie sans progression à :		
3 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	64,6 [57,9 ; 70,5]	27,0 [20,3 ; 34,1]
6 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	44,2 [37,3 ; 50,9]	11,0 [6,4 ; 17,1]
12 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	17,2 [11,8 ; 23,5]	6,7 [3,0 ; 12,5]
Médiane de survie sans progression (mois) [IC <sub>95%</sub> ]	5,6 [4,3 ; 6,3]	1,7 [1,5 ; 2,6]
Nombre de patients censurés, n (%)	69 (29,4)	83 (35,6)
<i>En vie et sans progression à la date d'extraction</i>	37 (15,7)	8 (3,4)
<i>Décès après &gt; 1 visite manquée</i>	2 (0,9)	11 (4,7)
<i>Décès après initiation d'un nouveau traitement anticancéreux</i>	27 (11,5)	47 (20,2)
<i>Perdu de vue</i>	1 (0,4)	0
<i>Pas d'évaluation tumorale post-inclusion</i>	1 (0,4)	16 (6,9)
<i>Progression après &gt; 1 visite manquée</i>	1 (0,4)	0
<i>Retrait de consentement</i>	0	1 (0,4)



**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de SSP en population BM-ve - Étude Ascet**

## ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés :

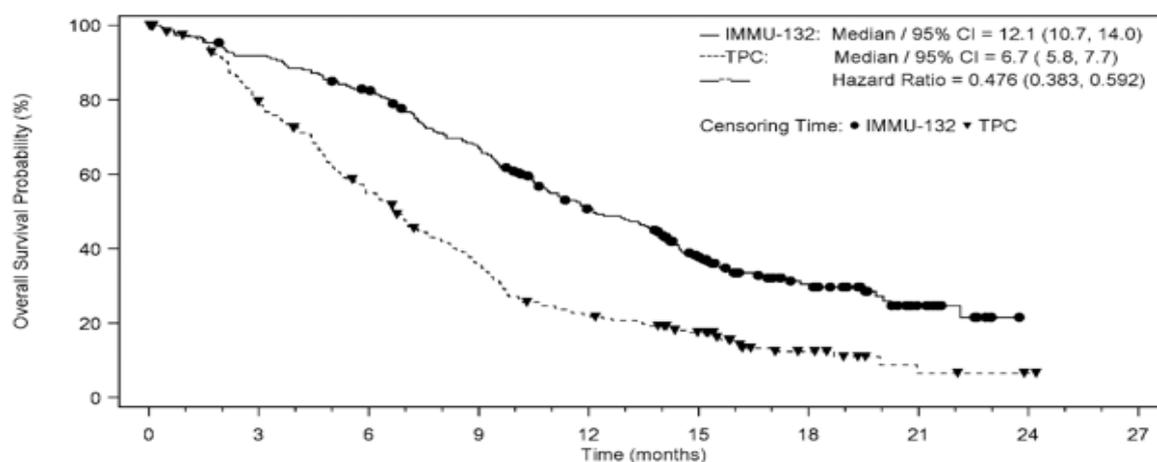
### • Survie globale en population BM-ve (Tableau 3)

Un total de 340 décès a été observé, 155 dans le groupe sacituzumab govitecan (66,0%) et 185 dans le groupe TPC (79,4%) soit une réduction relative du risque de décès de 52% par rapport au groupe TPC (HR= 0,48, IC<sub>95%</sub>[0,38 ; 0,59]).

La médiane de survie globale a été de 12,1 mois (IC<sub>95%</sub> [10,7 ; 14,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,7 mois (IC<sub>95%</sub> [5,8 ; 7,7]) dans le groupe TPC, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur de sacituzumab govitecan.

**Tableau 3 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population BM-ve - Étude ASCENT**

	Population BM-ve	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	235	233
Nombre de décès, n (%)	155 (66,0)	185 (79,4)
HR [IC <sub>95%</sub> ] P	0,48 [0,38 ; 0,59] < 0,0001	
Taux de survie à :		
6 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	82,4 [76,9 ; 86,7]	54,9 [48,0 ; 61,2]
12 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	50,7 [43,9 ; 57,0]	22,2 [16,8 ; 28,0]
18 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	30,5 [24,1 ; 37,1]	12,3 [7,9 ; 17,7]
24 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	-	6,6 [2,4 ; 13,6]
Médiane de survie globale (mois) [IC <sub>95%</sub> ]	12,1 [10,7 ; 14,0]	6,7 [5,8 ; 7,7]



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
IMMU-132	235	228	220	214	206	197	190	174	161	153	135	118	107	101	90	70	52	43	37	30	21	13	8	1	0	0
TPC	233	214	200	173	156	134	117	99	87	74	56	50	45	41	37	30	20	14	11	7	4	3	3	2	1	0

**Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population BM-ve- Étude ASCENT**

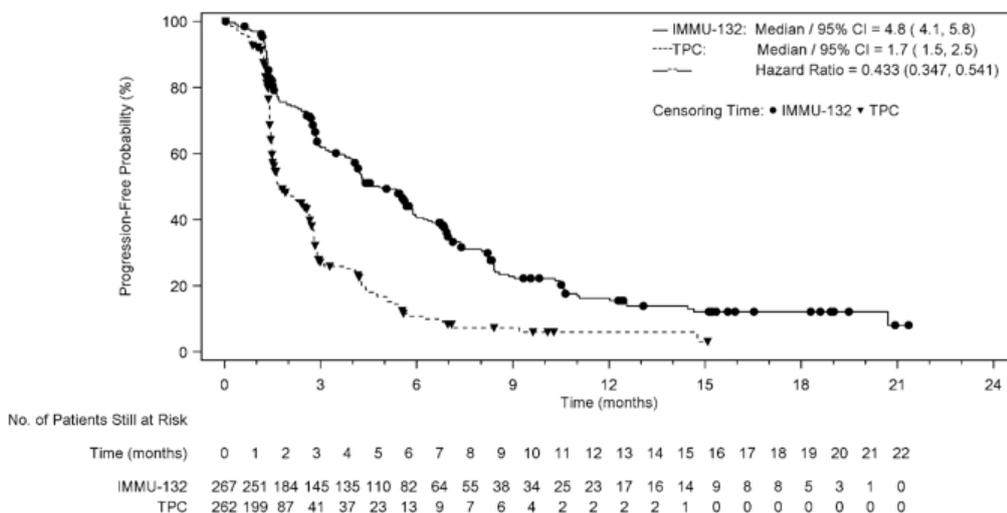
### • Survie sans progression évaluée en population ITT - BICR

Un total de 361 événements pour la SSP était survenu dans la population ITT : 190 dans le groupe sacituzumab govitecan (71,2%) et 171 dans le groupe TPC (65,3%).

La médiane de survie sans progression dans la population sans métastases cérébrales a été de 4,8 mois (IC<sub>95%</sub>[4,1 ; 5,8]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 1,7 mois (IC<sub>95%</sub>[1,5 ; 2,5]) avec le TPC, soit un gain absolu de +3,1 mois avec sacituzumab govitecan (HR=0,43, IC<sub>95%</sub> [0,35 ; 0,54]).

**Tableau 4 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de SSP en population ITT - Étude ASCENT**

	Population ITT	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	267	262
Nombre d'événements, n (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
HR [IC <sub>95%</sub> ] p	0,43 [0,35 ; 0,54] < 0,0001	
Taux de survie sans progression à :		
3 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	61,9 [55,5 ; 67,6]	27,1 [20,9 ; 33,8]
6 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	40,6 [34,2 ; 46,9]	10,7 [6,4 ; 16,3]
12 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	16,2 [11,2 ; 22,0]	6,0 [2,7 ; 11,2]
Médiane de survie sans progression (mois) [IC <sub>95%</sub> ]	4,8 [4,1 ; 5,8]	1,7 [1,5 ; 2,5]
Nombre de patients censurés, n (%)	77 (28,8)	91 (34,7)
<i>En vie et sans progression à la date d'extraction</i>	40 (15,0)	9 (3,4)
<i>Décès après &gt; 1 visite manquée</i>	4 (1,5)	11 (4,2)
<i>Décès après initiation d'un nouveau traitement anticancéreux</i>	30 (11,2)	50 (19,1)
<i>Perdu de vue</i>	1 (0,4)	0
<i>Pas d'évaluation tumorale post-inclusion</i>	1 (0,4)	20 (7,6)
<i>Progression après &gt; 1 visite manquée</i>	1 (0,4)	0
<i>Retrait de consentement</i>	0	1 (0,4)



**Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de SSP en population ITT- Étude ASCENT**

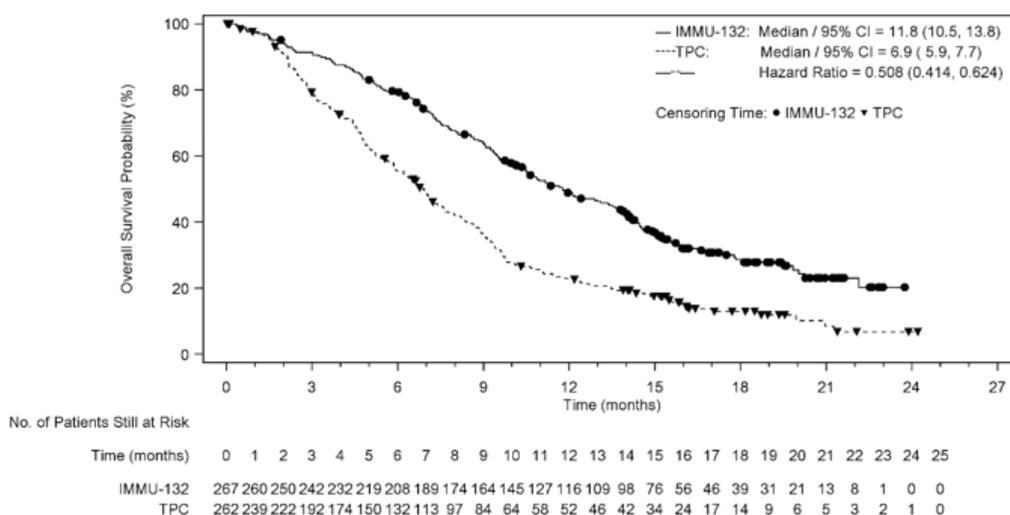
• **Survie globale en population ITT (Tableau 5)**

Un total de 385 décès a été observé, 179 dans le groupe sacituzumab govitecan (67,0%) et 206 dans le groupe TPC (78,6%) soit une réduction relative du risque de décès de 49% par rapport au groupe TPC (HR= 0,51, IC<sub>95%</sub>[0,41 ; 0,62]).

La médiane de survie globale a été de 11,8 mois (IC<sub>95%</sub> [10,5 ; 13,8]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,9 mois (IC<sub>95%</sub> [5,9 ; 7,7]) dans le groupe TPC, soit un gain absolu de 4,9 mois en faveur de sacituzumab govitecan.

**Tableau 5 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de SG en population ITT - Étude ASCENT**

	Population ITT	
	Sacituzumab govitecan	TPC
N	267	262
Nombre de décès, n (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
HR [IC <sub>95%</sub> ] p	0,51 [0,41 ; 0,62] < 0,0001	
Taux de survie à :		
6 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	79,3 [73,9 ; 83,7]	55,4 [48,9 ; 61,4]
12 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	48,8 [42,5 ; 54,8]	23,0 [17,8 ; 28,5]
18 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	28,6 [22,6 ; 34,8]	12,9 [8,7 ; 18,0]
24 mois % [IC <sub>95%</sub> ]	-	6,8 [2,8 ; 13,1]
Médiane de survie globale (mois) [IC <sub>95%</sub> ]	11,8 [10,5 ; 13,8]	6,9 [5,9 ; 7,7]



**Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de SG en population ITT- Étude ASCENT**

► **Critères de jugement exploratoires (évalués sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests)**

- **Taux de réponse objective et taux de bénéfice clinique - BICR**

Analyse en population BM-ve

Le taux de réponse objective était de 34,9% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,7% dans le groupe TPC. Le taux de bénéfice clinique était de 44,7% dans le groupe sacituzumab govitecan et 8,6% dans le groupe TPC.

Analyse en population ITT

Le taux de réponse objective était de 31,1% dans le groupe sacituzumab govitecan et de 4,2% dans le groupe TPC. Le taux de bénéfice clinique était de 40,4% dans le groupe sacituzumab govitecan et 8,0% dans le groupe TPC.

- **Délai avant obtention d'une réponse et durée de la réponse - BICR**

Le délai médian avant obtention de la réponse a été environ de 1,5 mois dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC, que ce soit en population BM-ve ou ITT.

La durée de la réponse était de 6,3 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 3,6 mois dans le groupe TPC.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude ASCENT, a été analysée par la variation du score sur le questionnaire EORTC QLQ-C30.

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut être retenue sur ce critère.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude ASCENT

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 482 patients : 258 dans le groupe sacituzumab govitecan et 224 dans le groupe TPC. Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues de l'analyse à l'extraction de base en date du 11/03/2020. La durée médiane de suivi était de 10,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,3 mois dans le groupe TPC en population ITT. 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 eu 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 eu un EI de grades  $\geq 3$  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 :

La proportion de patients ayant eu 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 eu un EI de grade  $\geq 3$  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 liés au traitement 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 graves :

La proportion de patients ayant eu 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 jugé lié 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 a conduit au décès du patient :

- 1 cas d'insuffisance respiratoire dans le groupe sacituzumab govitecan non jugé lié au traitement
- 3 cas dans le groupe TPC (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).

### 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 ci-dessous :

	Sacituzumab govitecan N=258			TPC N=224		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
EI gastro-intestinaux						
Diarrhée	168 (65,1)	29 (11,2)	0	38 (17,0)	2 (0,9)	0
Nausées	161 (62,4)	7 (2,7)	1 (0,4)	68 (30,4)	1 (0,4)	0
Vomissements	86 (33,3)	3 (1,2)	1 (0,4)	36 (16,1)	3 (1,3)	0
EI 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
EI pulmonaires	2 (0,8)	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0

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

Le résumé des risques du PGR de TRODELVY (sacituzumab govitecan), version 1.0 du 22/11/2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Infections graves secondaires à une neutropénie - Diarrhée sévère - Hypersensibilité
<b>Risques importants potentiels</b>	- Toxicité embryo fœtale
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère - Immunogénicité

### **7.3.3 Données issues des PSUR**

Sans objet

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### « 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 govitecan. »

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans **le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie**, repose sur les résultats de l'étude IMMU-132-05 (étude ASCENT).

Cette étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée (stratification selon le nombre de traitements précédents pour la maladie avancée [2-3 et > 3], la région géographique et la présence de métastases cérébrales), en ouvert, 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 résécable ou métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement 2 traitements systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé.

Au total, 529 patients ont été randomisés dans l'étude ASCENT : 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.

A la date de l'extraction des données au 11/03/2020, 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. Cette durée était de 11,2 mois et de 6,2 mois respectivement dans la population BM-ve.

Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression de la maladie (86,0% dans le groupe sacituzumab govitecan et 82,1% dans le groupe TPC).

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%).

Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement. 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). En population ITT, les patients inclus dans l'étude avaient reçu en médiane 4 lignes de traitement systémiques antérieurs. Tous les patients avaient reçu au moins 2 traitements systémiques antérieurs. 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%). Les patients avaient reçu au moins 1 ligne de traitement au stade métastatique (96,6%) ou localement avancé (3,4%). Concernant le nombre de traitements systémiques antérieurs pour le stade avancé (facteur de stratification), 68,9% des patients avaient reçu 2-3 lignes et 31,1% > 3 lignes.

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.

A noter que 29% des patients avaient précédemment reçu une immunothérapie, dont le pembrolizumab dans 17% des cas. En population ITT, 61 patients avaient des métastases cérébrales (32 dans le groupe sacituzumab govitecan et 29 dans le groupe TPC).

## ► Efficacité

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée en population BM-ve (i.e. sans métastase cérébrale) par le BICR et les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la survie globale en population BM-ve, la survie sans progression en population ITT et la survie globale en population ITT.

### Survie sans progression évaluée en population BM-ve:

Un total de 316 événements pour la SSP était survenu dans la population BM-ve : 166 dans le groupe sacituzumab govitecan (70,6%) et 150 dans le groupe TPC (64,4%).

La médiane de survie sans progression dans la population sans métastases cérébrales a été de 5,6 mois (IC<sub>95%</sub> [4,3 ; 6,3]) dans le groupe sacituzumab govitecan versus 1,7 mois (IC<sub>95%</sub> [1,5 ; 2,6]) avec le TPC, soit un gain absolu de +3,9 mois avec sacituzumab govitecan (HR=0,41, IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 0,52]).

### Survie globale en population BM-ve :

Un total de 340 décès a été observé, 155 dans le groupe sacituzumab govitecan (66,0%) et 185 dans le groupe TPC (79,4%) soit une réduction absolue du risque de décès de 52% par rapport au groupe TPC (HR= 0,48, IC<sub>95%</sub>[0,38 ; 0,59] )

La médiane de survie globale a été de 12,1 mois (IC<sub>95%</sub> [10,7 ; 14,0]) dans le groupe sacituzumab govitecan et de 6,7 mois (IC<sub>95%</sub> [5,8 ; 7,7]) dans le groupe TPC, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur de sacituzumab govitecan.

Ces résultats ont été retrouvés dans la population ITT avec une quantité d'effet plus faible :

- gain absolu de 3,1 mois en survie sans progression (HR=0,43, IC<sub>95%</sub> [0,35 ; 0,54]).
- gain absolu de 4,9 mois en survie globale (HR= 0,51, IC<sub>95%</sub>[0,41 ; 0,62])

## ► Tolérance

La proportion de patients ayant eu 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 eu un EI de grades  $\geq 3$  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.

La proportion de patients ayant eu 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 jugé lié au traitement a été de 15,1% et de 8,5% respectivement dans les groupes sacituzumab govitecan et TPC.

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.

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 cas dans le groupe TPC (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).

## ► Discussion

Au total, dans l'étude randomisée IMMU-132-05 (étude ASCENT), en ouvert, la supériorité du sacituzumab govitecan a été démontrée par rapport à la 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 traitements systémiques ou plus, dont au moins l'un au stade avancé, en termes de survie globale et de survie sans progression.

**Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :**

- la transposabilité incertaine des résultats. En effet, seuls les patients avec un score de performance ECOG 0 ou 1 ont été inclus. De plus seul des patients au stade métastatique ont été inclus alors que l'indication octroyée par l'AMM concerne également les patients au stade localement avancé.
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire à caractère exploratoire, sans contrôle du risque alpha).
- le profil de tolérance de sacituzumab govitecan marqué par des EI gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissements), des EI hématologiques (neutropénies/diminution du nombre de neutrophiles et anémies) et des EI généraux tels que fatigue, infection, hypersensibilité, plus fréquents que dans le groupe TPC.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la morbi-mortalité chez les patients avec un cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement 2 traitements systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé. Aucune conclusion formelle ne peut toutefois être tirée sur la qualité de vie ou sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, TRODELVY (sacituzumab govitecan) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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.

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<sup>ère</sup> ligne et plus sont le plus souvent des mono-chimiothérapies et vont dépendre essentiellement des traitements reçus précédemment et de leur antériorité :

- **en 1<sup>ère</sup> ligne** sont préférés les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab 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 cas d'expression de PD-L1, les dernières recommandations internationales NCCN préconisent l'association de pembrolizumab + chimiothérapie comme seul traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, en cas de tumeur

exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq$  10. KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'un accès précoce et est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence dans cette indication.

- **en 2<sup>ème</sup> ligne et plus**, il n'existe pas de traitement standard, des mono-chimiothérapies telles que la capecitabine, l'éribuline, 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.

#### **Place de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans la stratégie thérapeutique :**

**TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.**

**En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir.**

## **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 triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital

▮ La spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un médicament à visée curative.

▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).

▮ TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié en raison de l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale mais avec une transposabilité des résultats non assurée (cf. rubrique 7.4 résumé et discussion), et malgré l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie

TRODELVY (sacituzumab govitecan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRODELVY (sacituzumab govitecan) est important dans l'indication de l'AMM**

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

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de TRODELVY (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 traitements systémiques ou plus, dont au moins un au stade avancé, en termes de :
  - o survie globale dans les populations sans métastases cérébrales (HR= 0,48, IC<sub>95%</sub>[0,38 ; 0,59]) et ITT (incluant les métastases cérébrales) (HR= 0,51, IC<sub>95%</sub>[0,41 ; 0,62]).
  - o et de survie sans progression dans les populations sans métastases cérébrales (HR=0,41, IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 0,52]) et ITT (HR=0,43, IC<sub>95%</sub> [0,35 ; 0,54] ;).
- d'un profil de tolérance acceptable par rapport à la chimiothérapie mais marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements), hématologiques (neutropénie et anémie) et généraux (fatigue, infection, hypersensibilité) que dans le groupe chimiothérapie,
- et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, la Commission de la Transparence considère que **TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie.**

## 09.3 Population cible

La population cible de TRODELVY (sacituzumab govitecan) est représentée par les patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

Il s'agit des patients :

- métastatiques *de novo* ayant reçu 2 lignes de traitement au stade métastatique,
- en récidive ayant reçu 1 traitement adjuvant/néoadjuvant et 1 ligne de traitement au stade métastatique.

En France, les données épidémiologiques de l'INCa indiquent une incidence de 58 459 nouveaux cas de cancer du sein (tous types confondus) en 2018<sup>7</sup>. La proportion des patients diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée (*de novo*) est estimée à 12% soit 7 015 patients. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10% à 25% évolueront vers un stade métastatique soit de 5 144 à 12 861 patients.<sup>8</sup>

Au stade métastatique, il est considéré qu'environ 17,8% des cancers du sein sont triple négatif, représentant donc de 916 à 2 289 patients en récidive métastatique TNBC et 1 249 patients métastatique *de novo* TNBC.

Ensuite, sur la base des données de la cohorte ESME<sup>9</sup> il est estimé que :

- 96% des patients (métastatique *de novo* ou récidive) reçoivent une première ligne de traitement pour le stade métastatique,
- 59,3% des patients métastatiques *de novo* et 68,8% des patients en récidive reçoivent une seconde ligne de traitement,
- 62,7% des patients métastatiques *de novo* reçoivent une troisième ligne de traitement.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 juin 2021\_Inscription\_ENHERTU

<sup>9</sup> Informations apportées par le laboratoire

Soit :

- 446 patients métastatiques *de novo* par an,
- 605 - 1 511 patients en récurrence par an,

**La population cible est estimée à un maximum de 2000 patients par an en France.**

## **010** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

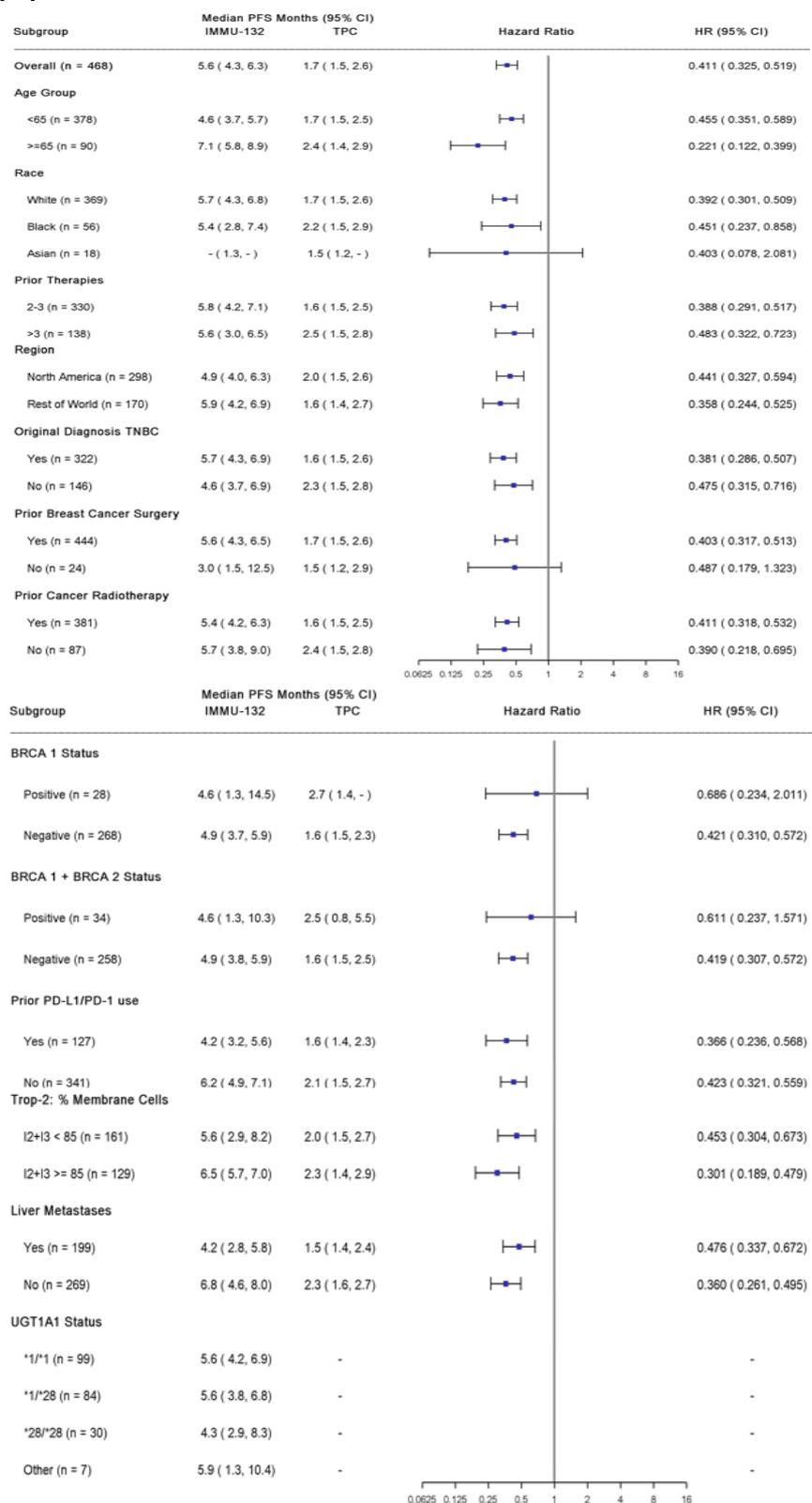
### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

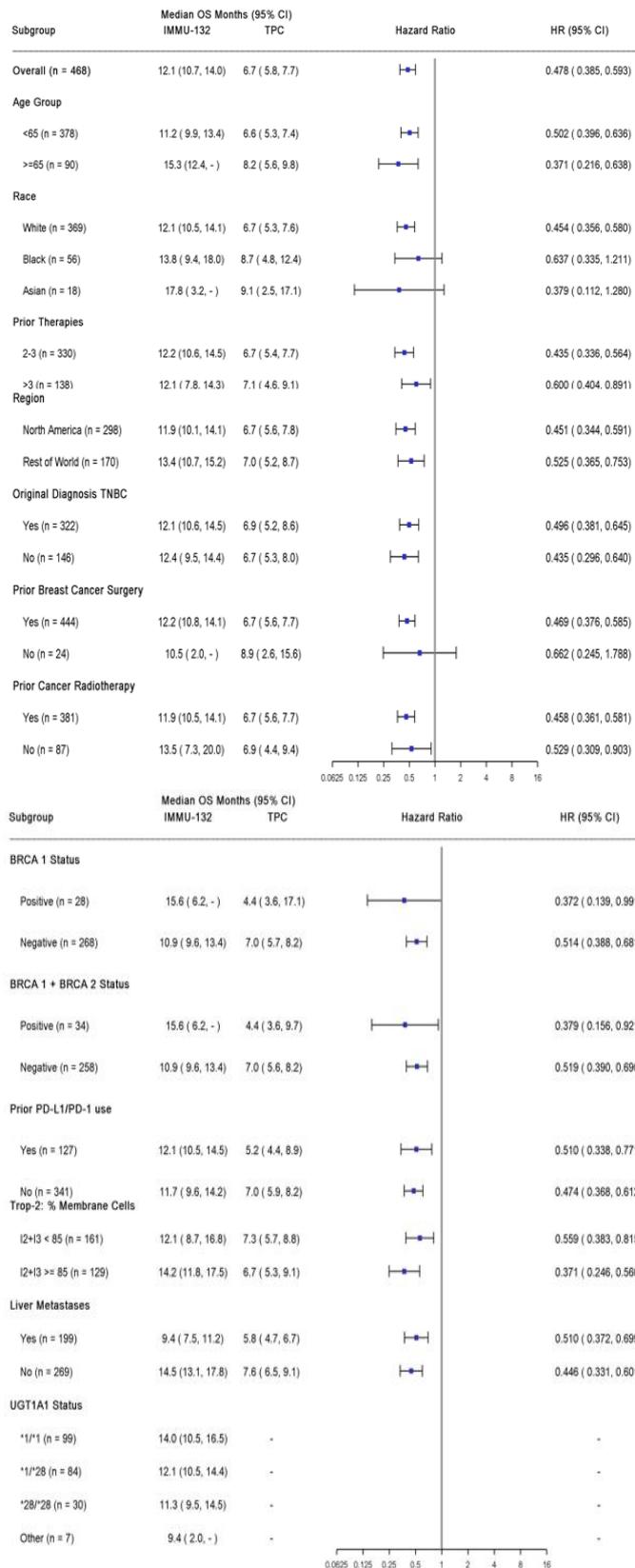
<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 28/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 06/04/2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentation concernée</b>	<u>TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre)</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 852 5 6)
<b>Demandeur</b>	Gilead Sciences SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021  L'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 1.0).
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	L01FX17

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

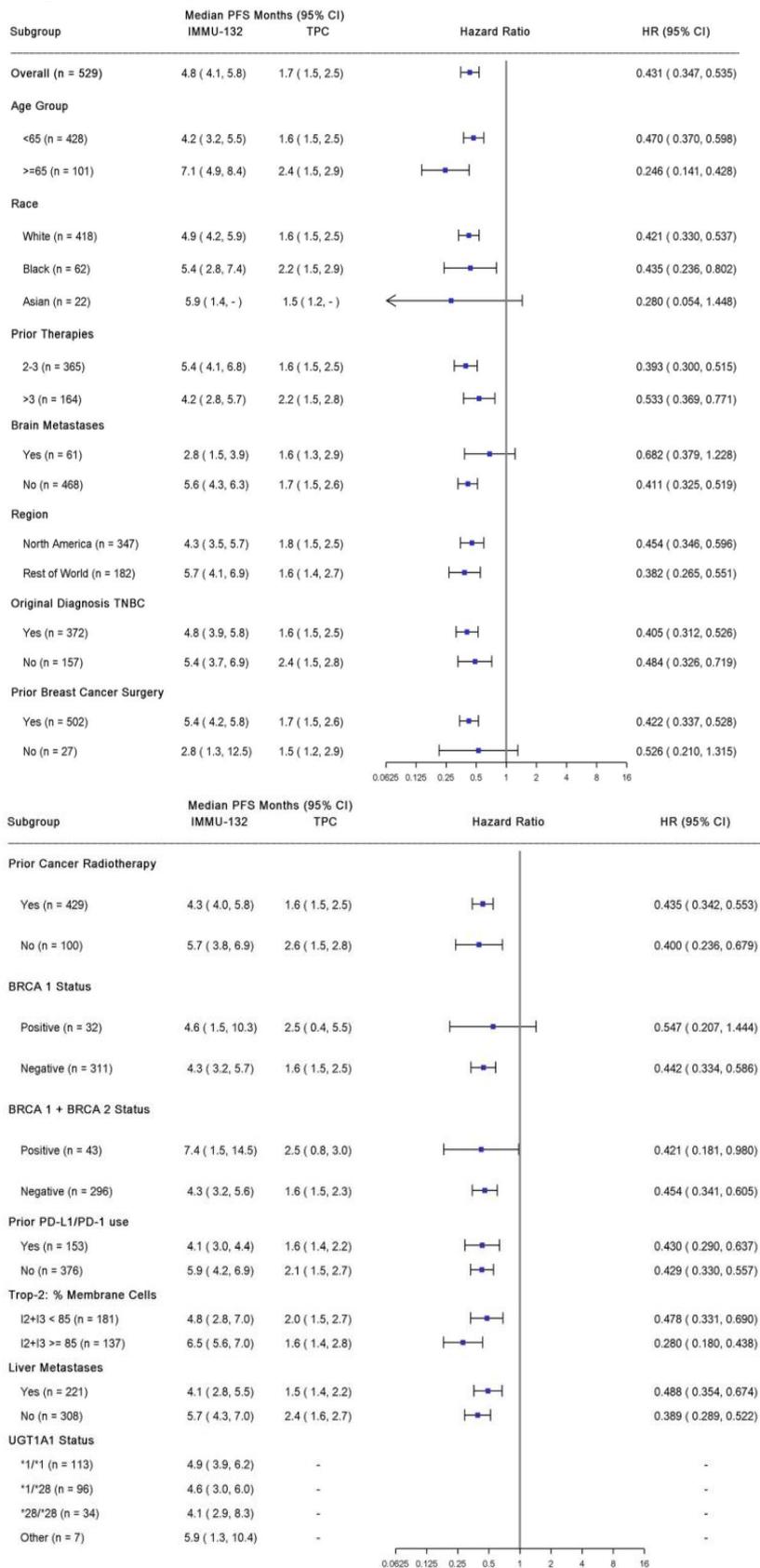
### Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère principal de survie sans progression en population BM-ve à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT



## Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population BM-ve à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT



## Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie sans progression en population ITT à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT



## Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population ITT à l'extraction de base du 11/03/2020 - Étude ASCENT

