
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce - ENHERTU®

(Trastuzumab deruxtecan)

Rapport n°1 - Période du 07 juin 2022 au 19 janvier 2023

1- Introduction

Le 19 mai 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab deruxtecan) dans l'indication :

« en monothérapie, traitement de patients adultes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2.

Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six premiers mois suivant sa fin. »

La commercialisation du médicament dans le cadre de cet accès précoce a démarré le 07/06/2022.

Le 11/07/2022 ENHERTU a obtenu une AMM centralisée dans l'indication suivante :

« en monothérapie, traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2. »

L'accès précoce pré-AMM autorisé le 19/05/2022 a été poursuivi post-AMM sans modification.

Le présent rapport est le premier de l'AAP. La période couverte par le rapport s'étend du 7 juin 2022 au 19 janvier 2023 et équivaut à la période cumulée dans la mesure où il s'agit du premier rapport.

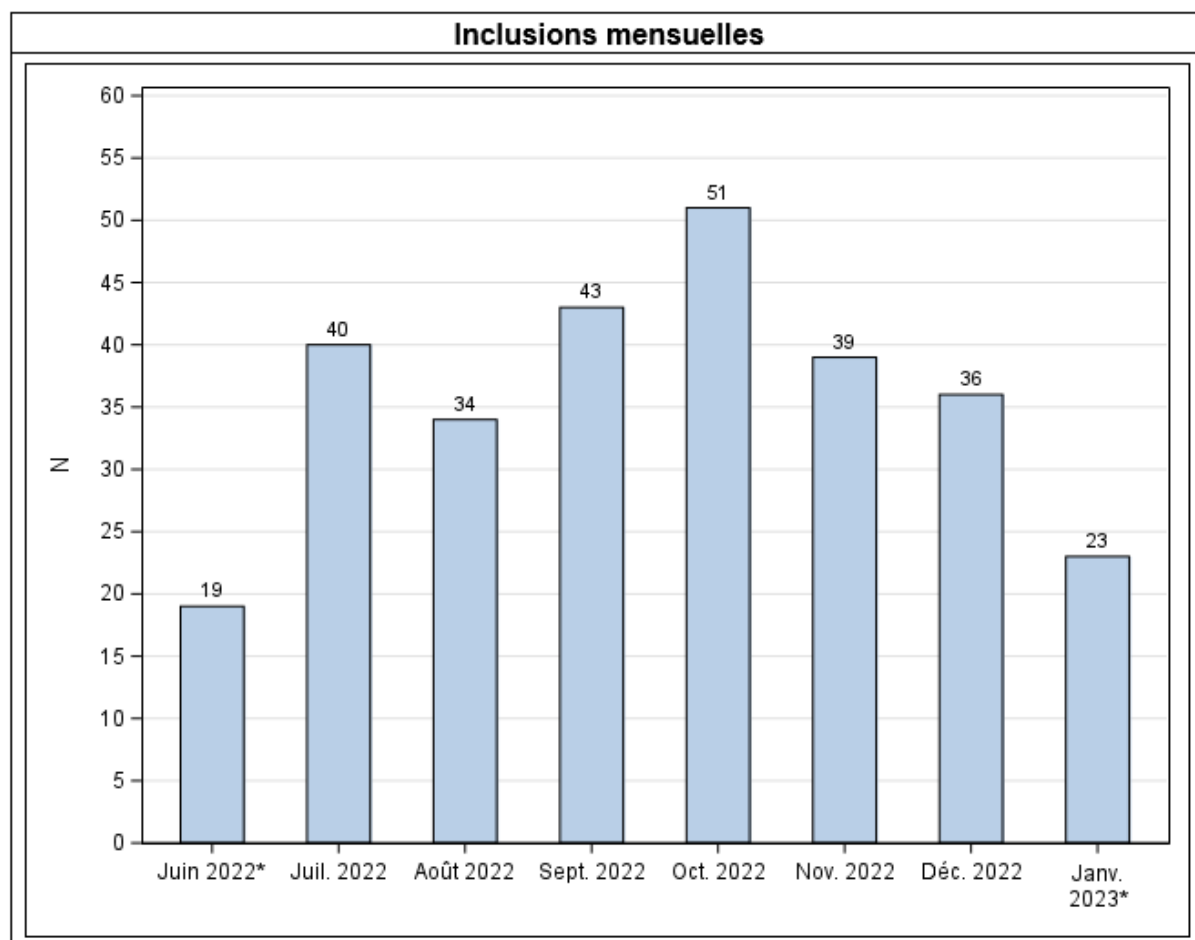
2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 418 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 285 patients ont été inclus. Les inclusions mensuelles sont présentées dans la **Figure 1**.

Figure 1 : Inclusions mensuelles des patients inclus depuis le début de l'AAP



* Le mois de juin 2022 et de janvier 2023 sont incomplets car le 1er patient a été inclus dans l'AP le 07/06/2022 et le cut-off pour le 1er rapport périodique a eu lieu le 19/01/2023.

Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 110 patients (patients exposés), soit 38.6 % des patients inclus. La durée médiane de suivi des patients exposés était de 1.4 mois (min : 0 – max 6,1).

Le nombre de fiches de suivi reçues au cours de la période est détaillé dans le Tableau **Erreur ! Il n'y a pas de texte répondant à ce style dans ce document.1**.

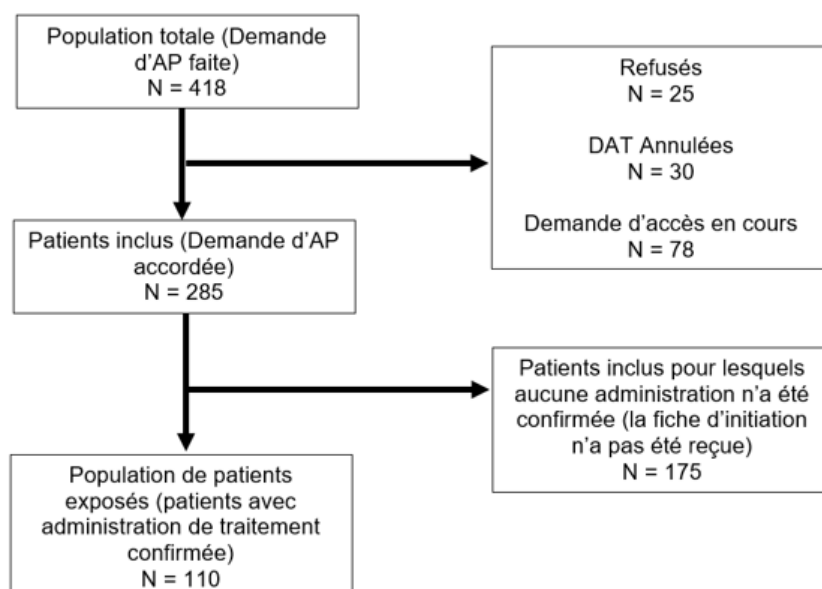
Tableau Erreur ! Il n'y a pas de texte répondant à ce style dans ce document.1: Détail des fiches reçues (Période)

Fiches	Nb réel de fiches reçues	Nb théorique* de fiches attendues	%
Fiche d'initiation de traitement	110	284	38.7
Fiche de suivi : Cycle 2	84	105	80
Fiche de suivi : Cycle 3	69	100	69
Fiche de suivi : Cycle 6	29	69	42
Fiche de suivi : Cycle 9	11	30	36.7
Fiche de suivi : Cycle 12	3	5	60

* Nb théorique calculé à partir des dates théoriques d'administration.

La répartition des patients est présentée dans la **Figure 2**.

Figure 2 : Disposition des patients (Période)



Caractéristiques générales des patients

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)	Total (N=285)
Age (ans)	N 285
Moyenne ± ET	58.3 ± 13.1
Médiane	59.0
Q1 ; Q3	51.0 ; 68.0
Min. ; Max.	20 ; 86
Manquant	0

Variable(s)		Total (N=285)
Age (classes)	≤ 65 ans	196 (68.8%)
	> 65 ans	89 (31.2%)
Genre	Femme	282 (98.9%)
	Homme	3 (1.1%)
Poids (kg)	N	285
	Moyenne ± ET	67.2 ± 15.0
	Médiane	65.0
	Q1 ; Q3	57.0 ; 76.0
	Min. ; Max.	38 ; 139
	Manquant	0
Taille (cm)	N	280
	Moyenne ± ET	162.6 ± 6.6
	Médiane	163.0
	Q1 ; Q3	159.0 ; 166.0
	Min. ; Max.	139 ; 193
	Manquant	5
Indice de masse corporelle (kg/m²)	N	280
	Moyenne ± ET	25.46 ± 5.67
	Médiane	24.75
	Q1 ; Q3	21.60 ; 28.30
	Min. ; Max.	15.2 ; 56.4
	Manquant	5

Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Diagnostic initial du cancer du sein des patients inclus

Variable(s)		Total (N=285)
Ancienneté du diagnostic initial (mois)	N	285
	Moyenne ± ET	62.75 ± 76.35
	Médiane	38.40
	Q1 ; Q3	16.50 ; 76.20
	Min. ; Max.	3.1 ; 451.1
	Manquant	0
Ancienneté du diagnostic initial (années)	N	285
	Moyenne ± ET	5.23 ± 6.36
	Médiane	3.20
	Q1 ; Q3	1.40 ; 6.30
	Min. ; Max.	0.3 ; 37.6
	Manquant	0

Variable(s)		Total (N=285)
Classification TNM au diagnostic - T	Manquant	1
	Absent	2 (0.7%)
	T0	2 (0.7%)
	T1	49 (17.3%)
	T2	117 (41.2%)
	T3	43 (15.1%)
	T4	53 (18.7%)
	TIS	2 (0.7%)
	TX	16 (5.6%)
Classification TNM au diagnostic - N	Absent	2 (0.7%)
	N0	63 (22.1%)
	N1	126 (44.2%)
	N2	49 (17.2%)
	N3	30 (10.5%)
	NX	15 (5.3%)
Classification TNM au diagnostic - M	Absent	1 (0.4%)
	M0	137 (48.1%)
	M1	145 (50.9%)
	MX	2 (0.7%)

Tableau 4 : Stade avancé du cancer du sein des patients inclus

Variable(s)		Total (N=285)
Statut HER2	Positif	285 (100%)
Score IHC	2+	46 (16.1%)
	3+	239 (83.9%)
Score ISH	positif	88 (30.9%)
	NR	197 (69.1%)
IHC/ISH	IHC 2+ / ISH positif	46 (16.1%)
	IHC 3+ / ISH NR	197 (69.1%)
	IHC 3+ / ISH positif	42 (14.7%)
Expression des récepteurs hormonaux	Négative	107 (37.5%)
	Positive	178 (62.5%)
Statut actuel de la tumeur - Non résécable	Non	117 (41.1%)
	Oui	168 (58.9%)
Statut actuel de la tumeur - Métastatique	Non	1 (0.4%)
	Oui	284 (99.6%)
Statut actuel de la tumeur	Tumeur non résécable seulement	1 (0.4%)

Variable(s)		Total (N=285)
	Stade métastatique seulement	117 (41.1%)
	Non résécable + métastatique	167 (58.6%)
Nombre de sites métastatiques	1	77 (27.1%)
	2	106 (37.3%)
	3	58 (20.4%)
	4	28 (9.9%)
	5	14 (4.9%)
	6	1 (0.4%)
Localisation(s) actuelle(s) des métastases	Os	160 (56.3%)
	Ganglions lymphatiques	142 (50.0%)
	Foie	111 (39.1%)
	SNC	94 (33.1%)
	Poumon	83 (29.2%)
	Cutané / sous-cutané	15 (5.3%)
	Surrénales	10 (3.5%)
	Autre	10 (3.5%)
	Péritoine	8 (2.8%)
	Plèvre	7 (2.5%)
	Sein	7 (2.5%)
	Paroi thoracique	4 (1.4%)
Ancienneté de la maladie métastatique (années)	N	284
	Moyenne $\pm$ ET	2.17 $\pm$ 2.56
	Médiane	1.40
	Q1 ; Q3	0.80 ; 2.60
	Min. ; Max.	0 ; 22.9
	Manquant	1

Tableau 5 : Traitements antérieurs du cancer du sein des patients inclus

Variable(s)		Total (N=285)
Chirurgie du cancer du sein primitif au stade précoce	Non	151 (53%)
	Oui	134 (47%)
Chirurgie du cancer du sein primitif au stade métastatique	Non	240 (84.2%)
	Oui	45 (15.8%)
Radiothérapie au stade précoce	Non	157 (55.1%)
	Oui	128 (44.9%)
Radiothérapie au stade métastatique	Non	167 (58.6%)
	Oui	118 (41.4%)
Traitement néoadjuvant reçu	Non	227 (79.6%)
	Oui	58 (20.4%)
Traitement adjuvant reçu	Non	180 (63.2%)
	Oui	105 (36.8%)

Variable(s)		Total (N=285)
Traitements néoadjuvant et adjuvant reçus	Non	243 (85.3%)
	Oui	42 (14.7%)
1ere ligne de traitement métastatique reçue	Non	10 (3.5%)
	Oui	275 (96.5%)
Rechute précoce*	Manquant	1
	Non	82 (78.8%)
	Oui	22 (21.2%)

Tableau 6 : Traitements néoadjuvants des patients inclus

Variable(s)		Total (N=58)
Dernier traitement néoadjuvant reçu	Cyclophosphamide	51 (87.9%)
	Epirubicine	48 (82.8%)
	Trastuzumab	40 (69.0%)
	Docétaxel	25 (43.1%)
	Paclitaxel	24 (41.4%)
	Fluorouracil	5 (8.6%)
	Doxorubicine	3 (5.2%)
	Pertuzumab	3 (5.2%)
	Autre	2 (3.4%)
	Carboplatine	2 (3.4%)

Tableau 7 : Traitements adjuvants des patients inclus

Variable(s)		Total (N=105)
Dernier traitement adjuvant reçu	Trastuzumab	73 (69.5%)
	Cyclophosphamide	47 (44.8%)
	Epirubicine	46 (43.8%)
	Paclitaxel	32 (30.5%)
	Docétaxel	22 (21.0%)
	Autre	16 (15.2%)
	T-DM1	7 (6.7%)
	Fluorouracil	3 (2.9%)
	Pertuzumab	3 (2.9%)

Tableau 8 : Traitements de la 1^{ère} ligne métastatique des patients inclus

Variable(s)		Total (N=275)
Traitement de la 1ere ligne métastatique	Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane	243 (88.4%)
	Autre	17 (6.2%)

Variable(s)	Total (N=275)
Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane + Autre	15 (5.5%)

Tableau 9 : Statut ECOG des patients inclus

Variable(s)	Total (N=285)
Statut ECOG 0	114 (40%)
1	147 (51.6%)
2	19 (6.7%)
3	5 (1.8%)

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par ce rapport, 279 médecins ont fait au moins une demande d'accès au traitement. Sur les 279 médecins demandeurs, 205 ont été considérés comme actifs (au moins un patient inclus). ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) était prescrit par des spécialistes en oncologie.

Figure 3 : Distribution géographique des médecins prescripteurs actifs

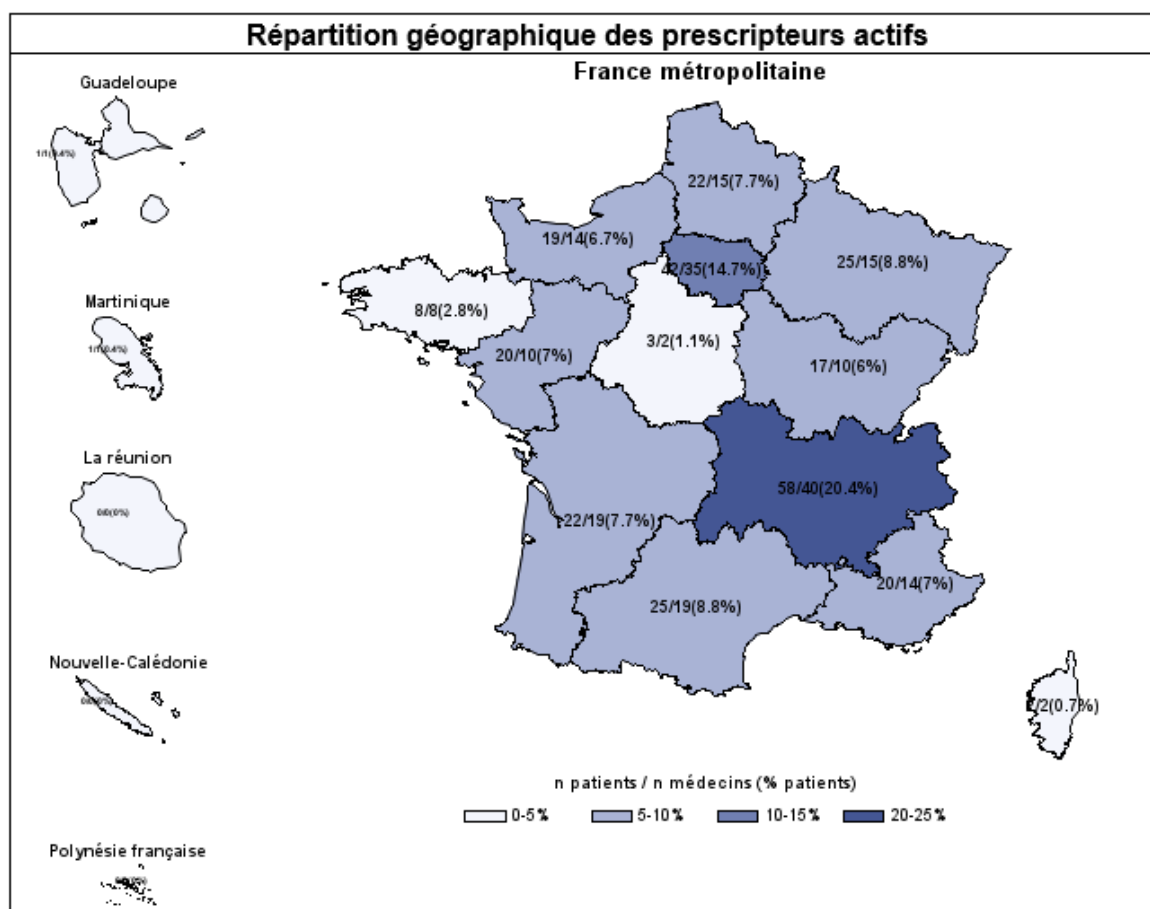


Tableau 10 : Nombre de médecins par type de structure

Type de centre	Nombre de centres (N=123)	Nombre et % de prescripteurs actifs (N=205)
Missing	61	98 (47.8%)
CHU	31	52 (25.4%)
Centre Privé	15	19 (9.3%)
CHG	10	13 (6.3%)
CLCC	6	26 (12.7%)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; CHG : Centre Hospitalier Général ; CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

b. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les patients inclus, la posologie prévue était de 5,4 mg/kg pour 280 patients (98,2%).

Pour 5 patients, des réductions de posologie étaient envisagées : 4 patients à 4.4mg/kg et 1 patient à 3.2 mg/kg.

Tableau 11 : Exposition au traitement – Patients exposés

Variable(s)		Total (N=110)
Nombre de cycles reçus	1	26 (23.6%)
	2	17 (15.5%)
	3	38 (34.5%)
	6	18 (16.4%)
	9	8 (7.3%)
	12	3 (2.7%)
Au moins une interruption temporaire ou une modification de dosage	Manquant	92 (83.6%)
	Non	1 (0.9%)
	Oui	17 (15.5%)
Au moins une interruption temporaire	Manquant	91 (82.7%)
	Non	9 (8.2%)
	Oui	10 (9.1%)
Au moins une modification de dosage	Manquant	92 (83.6%)
	Non	8 (7.3%)
	Oui	10 (9.1%)

Au cours du suivi, une interruption temporaire ou une modification de la dose a été signalée pour 17 patients (15,5 %) (données manquantes [83,6 %]).

Les données étaient les suivantes (un même patient peut avoir plusieurs modifications de dose et/ou interruptions temporaires au cours du suivi) :

- 9 interruptions temporaires :
 - o 2 pour le souhait du patient
 - o 1 pour la survenue d'un effet indésirable
 - o 3 pour des soins thérapeutiques
 - o 3 pour des raisons inconnues
- 9 modifications de dose
 - o 6 pour l'apparition d'un effet indésirable
 - o 1 pour bonne tolérance (augmentation de la dose)
 - o 2 pour des raisons inconnues
- 3 interruptions temporaires + modifications de dose pour l'apparition d'effets indésirables

Tableau 12 : Arrêt définitif de traitement – Patients exposés

Variable(s)		Total (N=110)
Arrêt définitif de traitement	Non	103 (93.6%)
	Oui	7 (6.4%)
Raison de l'arrêt de traitement	Décès	2 (28.6%)
	Progression de la maladie	4 (57.1%)
	Progression de la maladie + Décès	1 (14.3%)
Si décès, raison de décès	Décès lié à la progression de la maladie	3 (100%)
Durée de traitement (mois)	N	7
	Mean $\pm$ SD	1.93 $\pm$ 1.35
	Median	2.40
	Q1 ; Q3	0.40 ; 2.80
	Min. ; Max.	0.2 ; 3.9
	Manquant	0
Posologie à l'arrêt du traitement (mg/kg)	5.4	7 (100%)

Pour la période couverte par ce rapport, la médiane de la durée de traitement était de 2.4 mois.

Tableau 13 : Traitements concomitants et/ou soins de support – Patients exposés

Variable(s)	Total (N=110)
-------------	------------------

Variable(s)		Total (N=110)
Prémédication (antiémétiques) prescrite au cycle 2	Manquant	27 (24.5%)
	Non	8 (7.3%)
	Oui	75 (68.2%)
Prémédication (antiémétiques) prescrite au cycle 3	Manquant	42 (38.2%)
	Non	5 (4.5%)
	Oui	63 (57.3%)
Prémédication (antiémétiques) prescrite au cycle 6	Manquant	81 (73.6%)
	Non	2 (1.8%)
	Oui	27 (24.5%)
Prémédication (antiémétiques) prescrite au cycle 9	Manquant	99 (90.0%)
	Non	1 (0.9%)
	Oui	10 (9.1%)
Prémédication (antiémétiques) prescrite au cycle 12	Manquant	107 (97.3%)
	Non	1 (0.9%)
	Oui	2 (1.8%)

c. Données d'efficacité

Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès

Le « temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès » est défini comme le temps entre la date d'initiation du traitement par ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) et la date d'arrêt de traitement définitif pour progression de la maladie, pour toxicité ou décès quelle que soit la cause.

Tableau 14 : Temps jusqu'à l'arrêt de traitement ou décès - Patients exposés

	N=110
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement ou décédés (n,%)	7 (6.4%)
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement (n)	4
Patients décédés (n)	3
Patients encore sous traitement ou en vie (n,%)	103 (93.6%)
Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès (mois)*	
Median [95%CI]	Non atteint
Q1-Q3	Non atteint - Non atteint

Survie globale

La « survie globale » est définie comme le temps écoulé entre la date de début du trastuzumab deruxtecan et la date de décès toutes causes confondues.

Tableau 15 : Survie globale - Patients exposés

	N=110
Patients décédés (n,%)	3 (2.7%)
Patients encore en vie (n,%)	107 (97.3%)
Temps jusqu'au décès (mois)*	
Median [95%CI]	Non atteint
Q1-Q3	Non atteint - Non atteint

Du fait d'une durée médiane de suivi courte (1.4 mois), du peu d'événements rapportés (4 arrêts de traitement et 3 décès) et du nombre élevé de fiches de suivi manquantes, les données d'efficacité collectées au cours de cette 1^{ère} période de l'AP sont difficilement interprétables.

Tableau 16 : Détails des patients décédés

Numéro de patient	Age	Sexe	Cause du décès	Délai entre l'initiation du traitement et le décès	Causalité	Référence du cas PV relié
015-0002	77 ans	Femme	Progression de la maladie	41 jours	Causalité selon le notificateur: relié Causalité selon le titulaire d'AMM: non relié; événement commun pour cet état de la maladie	DSE-2022-136953
040-0001	59 ans	Femme	Progression de la maladie	11 jours	Non relié	DSE-2022-127739
016-0003	70 ans	Femme	Progression de la maladie	6 jours	Non relié	DSE-2023-100572

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée par l'auto-questionnaire EORTC QLQ-C30. Il devait être complété par le patient avant l'initiation du traitement puis tous les 2 cycles jusqu'au cycle 4 et enfin tous les 4 cycles jusqu'à la fin du traitement.

Les principales observations des premières analyses de qualité de vie sont les suivantes :

- Aucune dégradation du score de santé globale, du score de la fonction physique, du score de la fonction émotive et psychologique, du score de la fonction cognitive, de la douleur, de l'insomnie, de la diarrhée et des difficultés financières ;
- Dégradation des scores concernant la fatigue, les nausées et vomissements, la dyspnée, la perte d'appétit, la constipation, la limitations des activités quotidiennes et de la fonction sociale.

Compte tenu des limites de cette analyse (23 questionnaires reçus à l'inclusion et seulement 15 au cycle 4), les données de qualité de vie restent difficilement interprétables.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Les données décrites dans cette section couvrent la période du 7 juin 2022 (date d'inclusion du 1^{er} patient) au 19 janvier 2023 (date du cut-off).

Sur cette période, 51 cas reliés au trastuzumab deruxtecan, dont 14 graves, ont été rapportés. Parmi les 14 cas graves, 1 était d'évolution fatale.

Ces 51 cas rapportaient 98 effets indésirables (EI), dont 32 attendus et 66 inattendus.

Les SOC les plus représentés étaient :

- "Affections gastro-intestinales" avec 24 EI (24,5% de tous les EI). Quatre d'entre eux ont été considérés comme graves et 5 comme inattendus : "Toxicité gastro-intestinale" (N=4) et "Constipation" (N=1). Les PT les plus représentés étaient "Diarrhée" (N=8) et "Nausée" (N=9).

- "Investigations" avec 23 EI (23,5% de tous les EI). Vingt et un d'entre eux ont été considérés comme non graves et tous les EI étaient inattendus : "Phosphatase alcaline sanguine augmentée", "D-dimère augmenté", "Transaminases augmentées", "Poids anormal", "Poids diminué" et "Poids augmenté". Le PT le plus représenté était "Poids diminué" (N=15).

- "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" avec 20 EI (20,4% de tous les EI). Quatorze d'entre eux ont été considérés comme non graves et 14 étaient inattendus : "Asthénie", "Affection aggravée", "Progression de la maladie", "Intolérance médicamenteuse", "Fatigue", "Détérioration générale de l'état de santé" et "Douleur". Le PT le plus représenté était "Asthénie" (N=9). Cinq cas de "Progression de la maladie" ont été rapportés, dont un inattendu.

Tableau 17 : Détails des EI rapportés

SOC	PT	Nombre d'EI non graves		Nombre d'EI graves		Nombre total d'EI	
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	1				1	
	Neutropénie				4		4
	Thrombocytopénie	1		1		2	
Affections gastro-intestinales	Constipation		1				1
	Diarrhée	6		2		8	
	Toxicité gastro-intestinale		4				4
	Nausée	8		1		9	
	Vomissement	1		1		2	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie		7		2		9
	Affection aggravée	1				1	
	Progression de la maladie	2		2	1	4	1
	Intolérance médicamenteuse		2				2
	Fatigue	1				1	
	Détérioration générale de l'état de santé				1		1
	Douleur		1				1
Infections et infestations	Bactériémie				1		1
	COVID-19		1				1
	Rhinite				1		1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Effet toxique de divers agents		1				1
Investigations	Phosphatase alcaline sanguine augmentée		1				1
	D-Dimère augmenté				1		1
	Transaminases augmentées		1				1
	Poids anormal		1				1
	Poids diminué		14		1		15
	Poids augmenté		4				4

		Nombre d'EI non graves		Nombre d'EI graves		Nombre total d'EI	
SOC	PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	2				2	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgies		2				2
	Périarthrite		1				1
	Trouble tendineux		1				1
Affections du système nerveux	Paresthésie		1				1
	Neuropathie périphérique				1		1
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale de cause prérénale				1		1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux		1		1		2
	Dyspnée d'effort		2				2
	Epistaxis		1				1
	Pneumopathie interstitielle diffuse	1		1		2	
	Trouble pulmonaire		1				1
	Embolie pulmonaire				2		2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash érythémateux		1				1
Total		24	49	8	17	32	66

Interruptions de traitement et réductions de dose

Sept cas incluant un effet indésirable ayant conduit à une réduction de dose ont été rapportés.

Référence du cas PV relié	EI	Action prise
DSE-2022-136719	Détérioration générale de l'état de santé	Dose réduite
DSE-2022-146137	Neutropénie	Dose réduite
DSE-2022-146926	Neutropénie	Dose réduite
DSE-2022-147351	Bactériémie Diarrhée	Dose réduite
DSE-2022-147491	Diarrhée	Dose réduite
DSE-2023-102795	Neutropénie	Dose réduite
DSE-2023-103004	Douleur	Dose réduite Délai dans l'administration de C3 Corticothérapie
DSE-2023-103004	Embolie pulmonaire Arthralgie Douleur Toxicité gastro-intestinale Paraesthésie Poids diminué Asthénie Toux Nausée Appétit diminué	Dose réduite

Trois cas incluant un effet indésirable ayant conduit à une interruption de traitement ont été rapportés.

Référence du cas PV relié	EI	Action prise
DSE-2022-133598	Asthénie Poids diminué Nausée	Interruption de traitement
DSE-2022-133612	Thrombocytopenie	Interruption de traitement
DSE-2022-147091	Diarrhée Neutropénie Insuffisance rénale de cause prérénale Vomissement	Interruption de traitement (rechallenge réalisé sans réapparition de l'effet)

Décès ou mise en jeu du pronostic vital

Au cours de la période de référence, 1 cas de PV incluant un effet indésirable ayant conduit à une issue fatale a été rapporté. Il s'agissait d'une progression de la maladie de grade CTCAE inconnu et le sujet est décédé suite à cet événement (décès dû à la progression de la maladie). Aucun cas de PV rapportant une mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté sur la période.

Situations spéciales

Un total de 21 cas décrivant des situations spéciales (telles que définies dans le module IV des GVP) sans EI ont été signalés au cours de la période.

Sur ces 21 cas

- 10 cas concernaient une posologie non conforme
 - * 8 cas de doses réduites
 - * 1 cas de dose augmentée
 - * 1 cas de dose incorrecte sans plus de précision
- 8 cas concernaient des schémas d'administration non appropriés de trastuzumab deruxtecan.
- 4 autres situations spéciales : 2 cas d'administration avant validation dans l'accès précoce, 1 cas d'erreur de commande de flacons et un cas de « mauvaise technique dans le processus d'utilisation du produit ».

Un cas de PV impliquait une posologie non conforme et une autre situation spéciale.

Aucun signal de sécurité concernant trastuzumab deruxtecan n'a été identifié.

3- Conclusion

Ce résumé couvre la première période de l'AP du 7 juin 2022 au 19 janvier 2023.

Au cours de la période considérée, 418 formulaires de demande d'accès au traitement (DAT) ont été reçus, et 285 patients ont été inclus selon les critères d'éligibilité du PUT-RD. Selon les données recueillies à la date du gel de la base de données, 110 des 285 patients inclus (38,6%) ont été exposés au traitement (patients pour lesquels l'administration de trastuzumab deruxtecan a été confirmée par la collecte d'une fiche d'initiation de traitement).

L'âge médian des patients directement inclus dans l'AP (N=285) était de 59 ans. 91,6% avaient un statut ECOG de 0 ou 1. Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 16,9 mois (min : 0,1 - max : 274,9). Parmi eux, 56,3% présentaient des métastases osseuses et 33,1% des métastases du système nerveux central. 62,5% (N=178) des patients inclus avaient une expression positive des récepteurs endocriniens. Parmi les patients inclus, 22 (7,7%) étaient des patients en rechute précoce définis comme des patients ayant reçu un traitement adjuvant et pour lesquels l'apparition de métastases est survenue pendant le dernier

traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant. Parmi les patients qui ont reçu un traitement adjuvant (N=105), 73 (69,5%) ont reçu du trastuzumab.

96,5% (N=275) des patients inclus ont reçu une 1ère ligne de traitement métastatique.

Selon les données recueillies au cut-off, la durée médiane du suivi dans l'AP était de 1,4 mois (min: 0,3 – max: 2,3). Pour 17 patients (15,5% des patients exposés), au moins une interruption temporaire ou une modification de dose a été rapportée. Sept patients (6,4 % des patients exposés) ont interrompu leur traitement (dont 4 pour cause de progression de la maladie, 2 pour cause de décès et 1 pour cause de progression de la maladie et de décès) et 103 patients (93,6 % des patients exposés) sont toujours sous traitement ou perdus de vue.

Lors de cette première analyse, le temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès (quelle qu'en soit la cause) n'a pas été atteint.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte car la durée de suivi disponible est encore courte (2,7% de patients décédés à la date de l'analyse).

A la date de la présente analyse, il a été observé que les données collectées au cours de cette 1ère période de l'AP étaient immatures, ce qui limitait leur interprétation.

Concernant l'analyse des données de qualité de vie, après un suivi médian de 1,4 mois, aucun changement cliniquement significatif n'a été observé concernant le score de santé globale du questionnaire EORTC QLQ-C30 par rapport au début de l'étude chez les patients traités par trastuzumab deruxtecan. Une dégradation des scores concernant la fatigue, les nausées et vomissements, la dyspnée, la perte d'appétit, la constipation, la limitation des activités quotidiennes et la fonction sociale a été constatée.

Cependant, le nombre de patients remplissant les questionnaires à l'initiation du traitement (N=24 à l'initiation du traitement soit 21,8% des patients exposés et 8,4% des patients inclus) et la diminution du nombre de questionnaires collectés au cycle 4 (N=15) est une limite importante pour l'interprétation des résultats de qualité de vie dans ce premier rapport.

Concernant les données de sécurité (données reçues du 7 juin 2022 [1^{er} patient inclus] au 19 janvier 2023), 51 cas de PV rapportant 98 effets indésirables ont été rapportés pour le trastuzumab deruxtecan au cours de cette première période. Parmi ces 51 cas, 14 ont été considérés comme graves (dont 1 cas d'issue fatale). Ce cas fatal était lié à une progression de la maladie qui a conduit au décès du patient. Les EI les plus rapportés étaient des troubles gastrointestinaux, des troubles généraux et des variations de constantes biologiques. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'évaluation environnementale. Les données examinées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu du trastuzumab deruxtecan.

En conclusion, 8 mois après la mise à disposition du trastuzumab déruxtécán via l'AP dans l'indication suivante :

" Traitement en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique qui ont reçu un traitement à base d'anti-HER2.

Les patientes doivent avoir reçu un traitement antérieur pour une maladie localement avancée ou métastatique ou avoir connu une progression de la maladie pendant le traitement adjuvant ou dans les six premiers mois suivant sa fin ".

Le rapport bénéfice/risque du trastuzumab déruxtécan reste inchangé selon les données recueillies jusqu'à présent.