
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce - ENHERTU®

(Trastuzumab deruxtecan)

Rapport n°1 - Période du 08 Septembre 2022 au 21 mars 2023

1- Introduction

Le 21 juillet 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 dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oesogastrique (JOG) HER2-positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)»

Cet accès précoce a démarré le 07/09/2022 et le premier patient a été inclus le 08/09/2022.

Le 12/12/2022 ENHERTU a obtenu une AMM centralisée dans l'indication suivante :

« En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique (JOG) HER2 positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement comportant le trastuzumab. »

L'accès précoce pré-AMM autorisé le 21/07/2022 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 08 septembre 2022 (date d'inclusion du 1^{er} patient) au 21 mars 2023 et équivaut à la période cumulée dans la mesure où il s'agit du premier rapport.

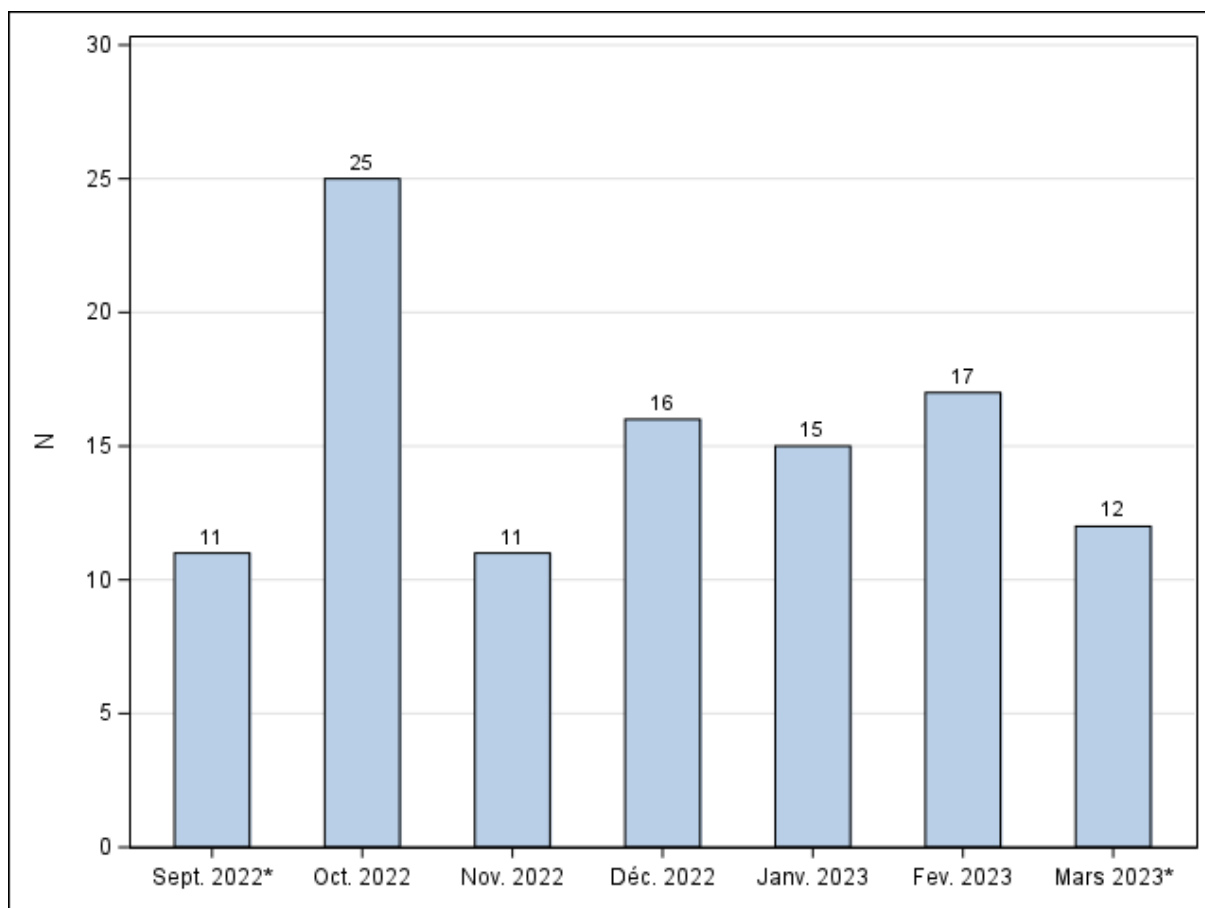
2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 131 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 107 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 septembre 2022 et de mars 2023 sont incomplets car le 1er patient a été inclus dans l'AP le 08/09/2022 et le cut-off pour le 1er rapport périodique a eu lieu le 21/03/2023.

Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 32 patients (patients exposés), soit 29.9 % des patients inclus. La durée médiane de suivi des patients exposés était de 1.6 mois (min : 0 – max 5,7).

Le nombre de fiches de suivi reçues au cours de la période est détaillé dans le **Tableau 1**.

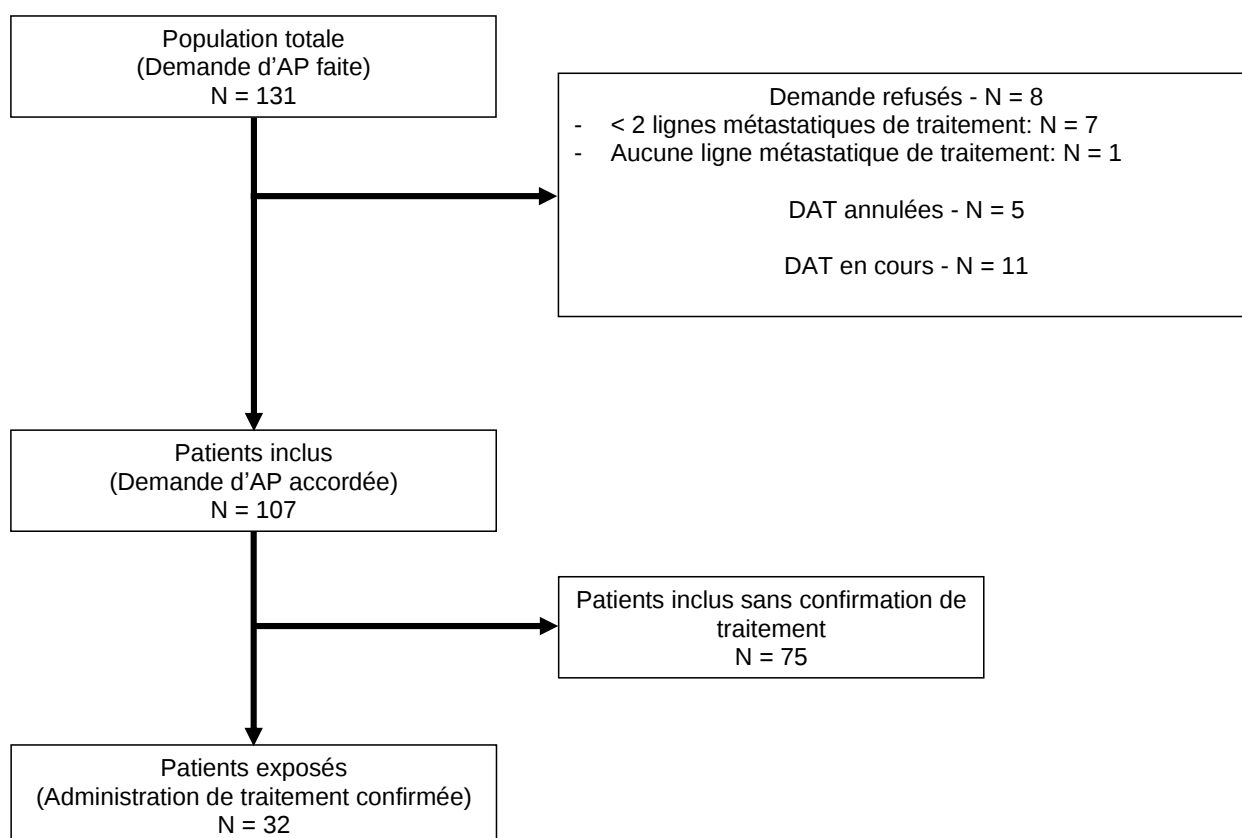
Tableau 1 : Détail des fiches reçues (Période)

Fiches	Nombres de fiches revues	Nb théorique* de fiches attendues	%
Fiche d'initiation de traitement	30	105	28.6
Fiche de suivi : Cycle 2	23	26	88.5
Fiche de suivi : Cycle 3	20	24	83.3
Fiche de suivi : Cycle 6	8	15	53.3
Fiche de suivi : Cycle 9	0	6	0.0

* 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)		Période (N=107)
Age (ans)	N	107
	Moyenne $\pm$ ET	62.7 $\pm$ 12.7
	Médiane	64.0
	Q1 ; Q3	55.0 ; 72.0
	Min. ; Max.	28 ; 89
	Manquant	0
Sexe	Femme	26 (24.3%)
	Homme	81 (75.7%)
Poids (kg)	N	107
	Moyenne $\pm$ ET	68.4 $\pm$ 15.4
	Médiane	67.0
	Q1 ; Q3	59.0 ; 79.0
	Min. ; Max.	36 ; 114
	Manquant	0
Taille (cm)	N	107
	Moyenne $\pm$ ET	171.2 $\pm$ 9.4
	Médiane	172.0
	Q1 ; Q3	165.0 ; 178.0
	Min. ; Max.	149 ; 196
	Manquant	0
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	N	107
	Moyenne $\pm$ ET	23.26 $\pm$ 4.83
	Médiane	22.90
	Q1 ; Q3	19.70 ; 26.20
	Min. ; Max.	14.6 ; 40.3
	Manquant	0
Indice de performance ECOG	0	30 (28.0%)
	1	69 (64.5%)
	2	8 (7.5%)

Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Diagnostic initial du cancer de l'estomac ou de la JOG des patients inclus

Variable(s)		Période (N=107)
Ancienneté du diagnostic initial (années)	N	107
	Moyenne $\pm$ ET	2.48 $\pm$ 1.70
	Médiane	1.90
	Q1 ; Q3	1.30 ; 3.20
	Min. ; Max.	0.3 ; 8.4
	Manquant	0
Ancienneté du diagnostic initial (mois)	N	107
	Moyenne $\pm$ ET	29.76 $\pm$ 20.43
	Médiane	23.20
	Q1 ; Q3	15.00 ; 38.60
	Min. ; Max.	3.6 ; 101.1
	Manquant	0
Diagnostic initial	Localisé/résécable	21 (19.6%)
	Localement avancé	11 (10.3%)
	Métastatique	75 (70.1%)
Classification TNM - T	Manquant	22
	T0	1 (1.2%)
	T1B	1 (1.2%)
	T2	6 (7.1%)
	T3	46 (54.1%)
	T4	9 (10.6%)
	T4A	1 (1.2%)
	TX	21 (24.7%)
Classification TNM - N	Manquant	23
	N0	7 (8.3%)
	N1	23 (27.4%)
	N2	23 (27.4%)
	N3	8 (9.5%)
	N3A	2 (2.4%)
	NX	21 (25%)
Classification TNM - M	Manquant	20
	M0	24 (27.6%)
	M1	61 (70.1%)
	MX	2 (2.3%)

Tableau 4: Stade avancé du cancer de l'estomac ou de la JOG des patients inclus

Variable(s)		Période (N=107)
Histologie	Manquant	4
	Intestinal	80 (77.7%)
	Diffus	13 (12.6%)
	Mixte	10 (9.7%)
Statut HER2	Positif	107 (100%)
Score IHC	2+	21 (19.6%)
	3+	86 (80.4%)
Score ISH	positif	39 (36.4%)
	NR	68 (63.6%)
IHC/ISH	IHC 2+ / ISH positif	21 (19.6%)
	IHC 3+ / ISH NR	68 (63.6%)
	IHC 3+ / ISH positif	18 (16.8%)
Localisation de la tumeur	Estomac	42 (39.3%)
	JOG	65 (60.7%)
Statut actuel de la tumeur	Localement avancé	2 (1.9%)
	Métastatique	105 (98.1%)
Nombre de sites métastatiques	1	24 (22.9%)
	2	52 (49.5%)
	3	24 (22.9%)
	4	4 (3.8%)
	5	1 (1%)
Localisation(s) actuelle(s) des métastases	Foie	68 (64.8%)
	Ganglion	59 (56.2%)
	Poumon	33 (31.4%)
	Péritoine	30 (28.6%)
	Os	12 (11.4%)
	Localisation cérébrale	6 (5.7%)
	Surrénales	5 (4.8%)
	Pancréas	2 (1.9%)
	Plèvre	1 (1.0%)
	Ovaires	1 (1.0%)
	Peau	1 (1.0%)
	Vessie	1 (1.0%)

Variable(s)		Période (N=107)
Ancienneté de la maladie métastatique (années)	N	105
	Moyenne ± ET	2.05 ± 1.38
	Médiane	1.70
	Q1 ; Q3	1.10 ; 2.60
	Min. ; Max.	0.3 ; 8.4
	Manquant	0

NR : Non réalisé

Tableau 5 : Traitements antérieurs des formes localisées / résécables au diagnostic des patients inclus

Variable(s)		Période (N=107)
Chirurgie du cancer primitif	Non	82 (76.6%)
	Oui	25 (23.4%)
Traitement péri-opératoire		
Traitement péri-opératoire	Oui	25 (100%)
Traitements reçus	FLOT	8 (32.0%)
	Carboplatine; Paclitaxel	7 (28.0%)
	FOLFOX	3 (12.0%)
	Cisplatine ; 5FU	2 (8.0%)
	ECF/ECX	1 (4.0%)
	Trastuzumab	1 (4.0%)
	Trastuzumab; Pertuzumab	1 (4.0%)
	Docétaxel	1 (4.0%)
	Cisplatine; Docétaxel ; Fluorouracile	1 (4.0%)
	Non rapporté	1 (4.0%)
Nombre de cures	1	1 (4.8%)
	3	3 (14.3%)
	4	10 (47.6%)
	5	3 (14.3%)
	6	3 (14.3%)
	9	1 (4.8%)
	Manquant	4

Variable(s)		Période (N=107)
Traitement post-opératoire		
Traitement post-opératoire	Non	9 (36%)
	Oui	16 (64%)
Traitements reçus	FLOT	4 (25.0%)
	FOLFOX	4 (25.0%)
	5FU; Cisplatine	2 (12.5%)
	5FU	2 (12.5%)
	Trastuzumab	2 (12.5%)
	Trastuzumab; Pertuzumab	1 (6.3%)
	ECF/ECX/EOX	1 (6.3%)
	Radiochimiothérapie + LV5FU2	1 (6.3%)
	Calcium folinate; Trastuzumab; Cisplatine; Fluorouracile	1 (6.3%)
Nombre de cures	2	1 (7.1%)
	3	5 (35.7%)
	4	4 (28.6%)
	5	1 (7.1%)
	7	1 (7.1%)
	10	1 (7.1%)
	18	1 (7.1%)
	Manquant	2

FLOT : 5-fluorouracile, leucovorin, oxaliplatine, docétaxel

FOLFOX : acide folinique, fluorouracile, oxaliplatine

5FU : 5-fluorouracile

ECF : Epirubicin, cisplatine, fluorouracile

ECX : Epirubicine, cisplatine, capécitabine

EOX : Epirubicine, oxaliplatine, capécitabine

LV5FU2 : Fluorouracile, leucovorine

Tableau 6: Traitements antérieurs de la maladie localement avancée ou métastatique des patients inclus

Variable(s)		Période (N=107)
Nombre de lignes antérieures	1L*	3 (2.8%)
	2L	69 (64.5%)
	3L	22 (20.6%)
	≥4L	13 (12.1%)
* 2 patients préalablement traités en accès compassionnel (inclusion pour poursuite du traitement dans l'AP). 1 patient avec initialement un cancer de la JOG à petites cellules traité par VP16, cisplatine et radiothérapie puis rechute sous forme d'adénocarcinome traité par LV5FU2 et Herceptin (1L métastatique dans le cadre de l'adénocarcinome mais 2 lignes au total).		
L1		
L1	Oui	107 (100%)
Traitements reçus	Trastuzumab + 5FU + Oxaliplatine	49 (45.8%)
	Trastuzumab + 5FU + Cisplatine	38 (35.5%)
	Trastuzumab + Capécitabine + Cisplatine	1 (0.9%)
	Trastuzumab + Capécitabine + Oxaliplatine	1 (0.9%)
	Autres traitements (si un autre traitement est renseigné en plus de trastuzumab/chimiothérapie, le patient est renseigné dans les 2 lignes du tableau).	23 (21.5%)
L2		
L2	Non	3 (2.8%)
	Oui	104 (97.2%)
Traitements reçus	FOLFIRI	43 (41.3%)
	Paclitaxel	15 (14.4%)
	Ramucirumab + paclitaxel	7 (6.7%)
	Docétaxel	5 (4.8%)
	5FU	4 (3.8%)
	Irinotécan en monothérapie	4 (3.8%)
	Capécitabine	3 (2.9%)
	Autres traitements (si un autre traitement est renseigné en plus d'une chimiothérapie, le patient est renseigné dans les 2 lignes du tableau).	36 (34.6%)
L3		
L3	Non	72 (67.3%)
	Oui	35 (32.7%)
Traitements reçus	Paclitaxel	6 (17.1%)
	Docétaxel	2 (5.7%)
	Trifluridine-tipiracil (LONSURF)	2 (5.7%)
	Irinotécan en monothérapie	1 (2.9%)
	Autres traitements (si un autre traitement est renseigné en plus d'une chimiothérapie, le patient est renseigné dans les 2 lignes du tableau).	25 (71.4%)

Variable(s)		Période (N=107)
L4		
L4	Non	94 (87.9%)
	Oui	13 (12.1%)
Traitements reçus	Oxaliplatine ; Fluorouracile; Acide folinique	5 (38.5%)
	Trastuzumab; Fluorouracile	1 (7.7%)
	Trastuzumab ; Cisplatine; Docétaxel;	1 (7.7%)
	Paclitaxel	1 (7.7%)
	Paclitaxel; Ramucirumab	1 (7.7%)
	Carboplatine; Paclitaxel	1 (7.7%)
	THOR 707; Pembrolizumab	1 (7.7%)
	Trifluridine; Tipiracil hydrochloride	1 (7.7%)
	Irinotecan hydrochloride; Fluorouracile	1 (7.7%)
≥ L4		
≥ L4	Non collecté dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données	

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par ce rapport, 117 médecins ont fait au moins une demande d'accès au traitement. Sur les 117 médecins demandeurs, 101 ont été considérés comme actifs (au moins un patient inclus). ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) était prescrit par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie.

Figure 3 : Distribution géographique des médecins prescripteurs actifs et des patients inclus

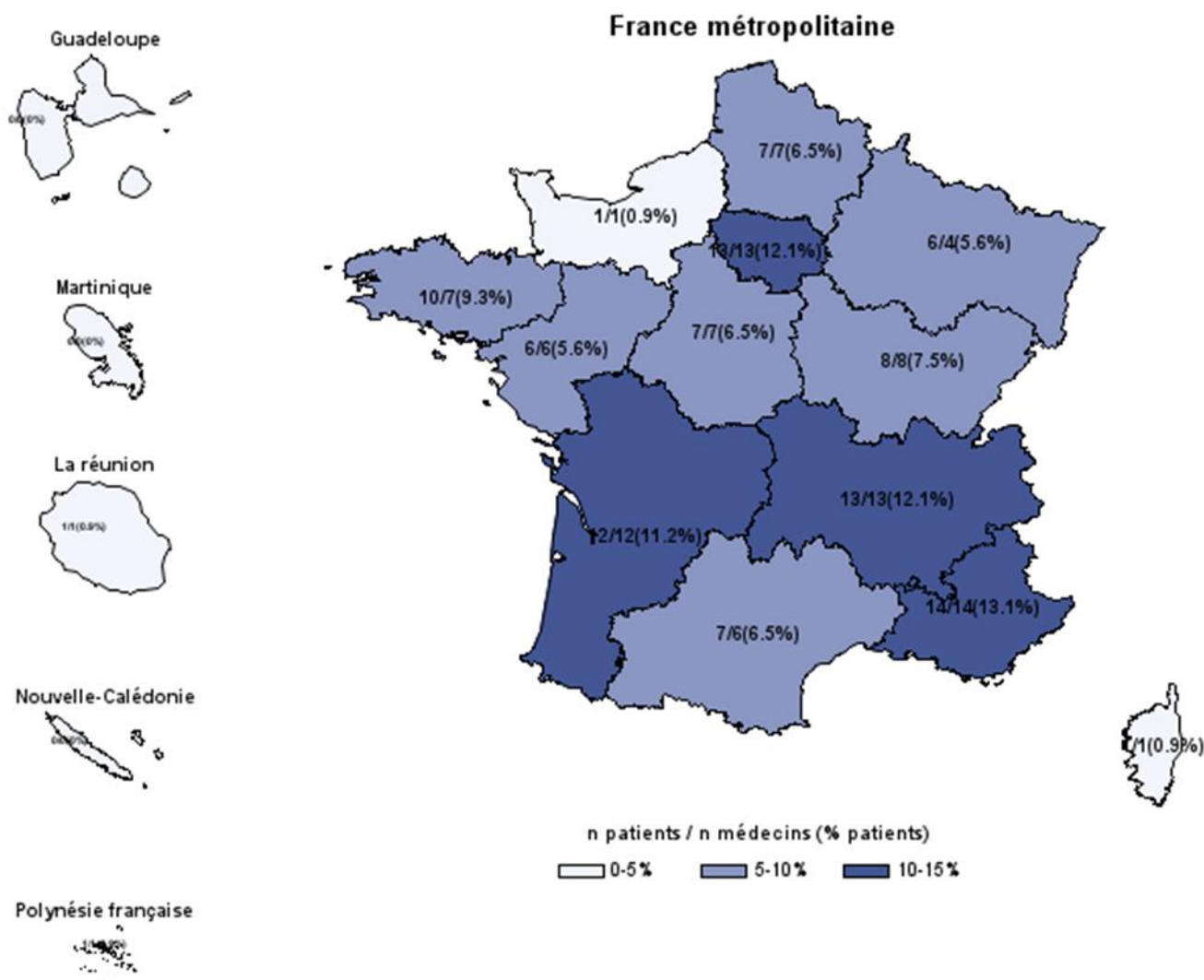


Tableau 7 : Nombre de médecins par type de structure

Type de centres	Nombre de centre (N=81)	Nombre et % of de médecins actifs (N=101)
Centres privés	46	61 (60.4%)
CHU	24	29 (28.7%)
CHG	7	7 (6.9%)
Divers	3	3 (3.0%)
CLCC	1	1 (1.0%)

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

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 8 : Conditions d'utilisation du médicament

Traitement envisagée chez les patients inclus		
		Période (N = 107)
Posologie envisagée (mg/kg)	6,4	105 (98.1%)
	6	1 (0.9%) (raison : perte de poids)
	5,4	1 (0.9%) (raison : asthénie)
Prémédication (antiémétiques)	Non	2 (1.9%)
	Oui	105 (98.1%)
Conditions d'utilisation chez les patients exposés		
		Period (N = 32)
Nombre de cycles reçus	1	10 (31.3%)
	2	1 (3.1%)
	3	11 (34.4%)
	6	5 (15.6%)
	Manquant	5 (15.6%)
Au moins 1 interruption temporaire ou modification de dosage	Non	1 (3.1%)
	Oui	7 (21.9%)
	Manquant	24 (75.0%)
Prémédication (antiémétiques)		
C1	Manquant	4 (12.5%)
	Non	3 (9.4%)
	Oui	25 (78.1%)
C2	Manquant	11 (34.4%)
	Oui	21 (65.6%)
C3	Manquant	15 (46.9%)
	Oui	17 (53.1%)
C6	Manquant	25 (78.1%)
	Oui	7 (21.9%)

Au cours du suivi, une interruption temporaire ou une modification de la dose a été signalée pour 7 patients (21,9 %) (données manquantes [75,0 %]) :

- 1 patient avec interruption de 7 jours due à un effet indésirable (neutropénie grade III),
- 1 patient avec interruption de 32 jours due à un effet indésirable (pneumopathie interstitielle de grade I),
- 1 patient avec interruption de 6 jours due à effet indésirable (thrombocytopénie grade II),
- 1 patient avec interruption de 7 jours suite à la décision du patient,
- 1 patient avec interruption sans précision sur la durée ni sur la cause,
- 1 patient avec réduction de dose à 5,4 mg/kg due à un effet indésirable (asthénie),
- 1 patient avec réduction de dose à 5,4 mg/kg due à un évènement indésirable (évènement non rapporté).

Tableau 9: Arrêt définitif de traitement – Patients exposés

Variable(s)		Période (N=32)
Arrêt définitif de traitement	Non	25 (78.1%)
	Oui	7 (21.9%)
Raison de l'arrêt de traitement	Progression de la maladie	5 (71.4%)
	Progression de la maladie + thrombopénie persistante (probablement secondaire à l'envahissement hépatique)	1 (14.3%)
	Progression de la maladie + Décès	1 (14.3%)
Si décès, raison de décès	Décès lié à la progression de la maladie	1 (100%)
Durée de traitement (mois)	N	7
	Moyenne ± ET	2.60 ± 1.74
	Médiane	2.10
	Q1 ; Q3	0.90 ; 4.70
	Min. ; Max.	0.8 ; 5.1
	Manquant	0
Posologie à l'arrêt du traitement (mg/kg)	6,4	6 (85.7%)
	5,4	1 (14.3%)

Pour la période couverte par ce rapport, la médiane de la durée de traitement était de 2,1 mois.

c. Données d'efficacité

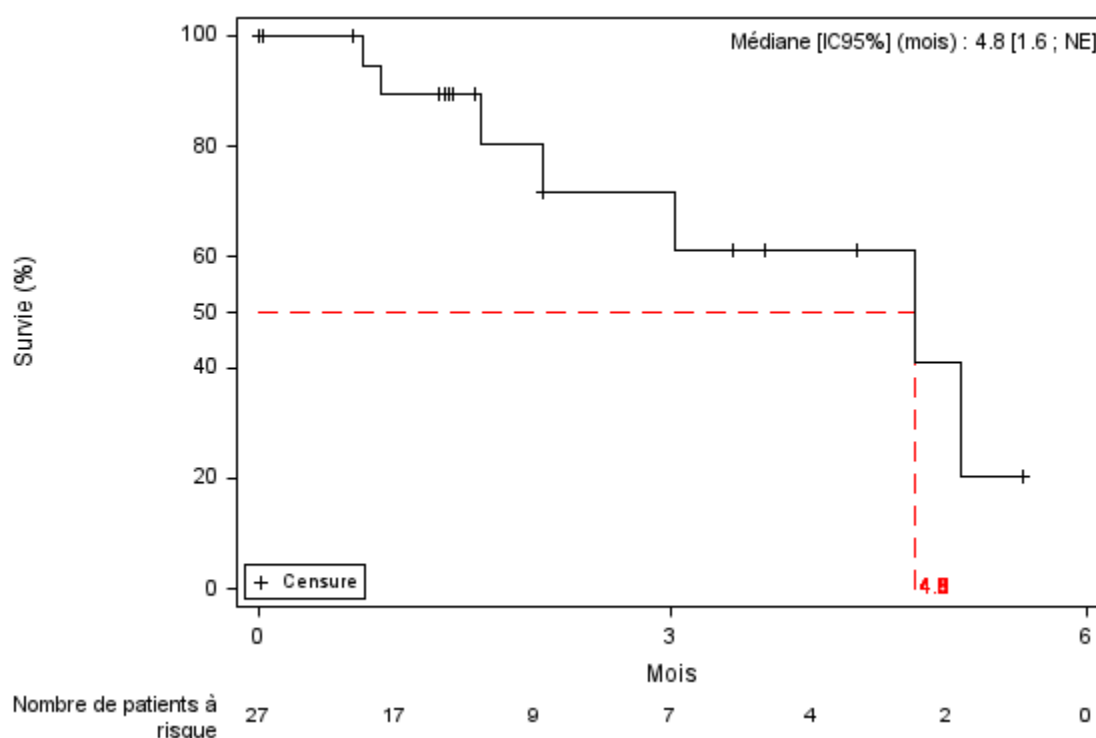
Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès

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 déruxtécane) et la date d'arrêt de traitement définitif pour progression de la maladie, pour toxicité ou décès quelle que soit la cause.

Tableau 10 : Temps jusqu'à l'arrêt de traitement ou décès - Patients exposés

Variables	N=32
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement ou décédés (n,%)	7 (21.9%)
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement (n)	6
Patients décédés (n)	1
Patients encore sous traitement ou en vie (n,%)	25 (78.1%)
Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès (mois)*	
Mediane [95%CI]	4.8 [1.6 ; non estimé]
Q1-Q3	2.1 - 5.1

Figure 4 : Temps jusqu'à l'arrêt de traitement ou décès - Kaplan Meier - Patients exposés



Survie globale

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

La médiane de la survie globale n'a pas été atteinte.

Tableau 11 : Survie globale - Patients exposés

Variables	N=32
Patients décédés (n, %)	1 (3.1%)
Patients encore en vie (n, %)	31 (96.9%)
Temps jusqu'au décès (mois)*	
Médiane [IC95%]	Non atteinte
Q1-Q3	4.8 - Non atteint

Du fait d'une durée médiane de suivi courte (1.6mois), du peu d'événements rapportés (7 arrêts de traitement dont un pour décès relié à une progression de la maladie) 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 12 : 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
029-001	63 ans	Homme	Progression de la maladie	143 jours	Causalité selon le notificateur : non connue Causalité selon le titulaire d'AMM : non relié	DSE-2023-100678

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée par l'auto-questionnaire FACT-G. 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.

Compte tenu des limites de cette analyse (9 questionnaires analysables à l'inclusion, 5 à C2 et seulement 2 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 08 septembre 2022 (date d'inclusion du 1^{er} patient) au 21 mars 2023 (date du cut-off).

Selon le codage MedDRA: PT = Preferred Term / SOC = System Organ Class

Sur cette période, 20 cas reliés au trastuzumab déruxtécán, dont 8 graves, ont été rapportés. Parmi les 8 cas graves, 3 étaient d'évolution fatale.

Ces 20 cas rapportaient 29 effets indésirables (EI), dont 11 attendus et 18 inattendus.

Les SOC les plus représentés étaient :

- " Investigations " avec 9 EI (31,0 % de tous les EI). Tous étaient inattendus avec 1 EI grave (PT " Poids diminué ") et 8 EI non-graves (7 PTs " Poids diminué " and 1 PT "Poids augmenté").

- "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" avec 8 EI (27, 6% de tous les EI). 3 étaient attendus et 5 inattendus. 5 EI étaient graves dont 2 inattendus (PTs "Asthénie" and "Mort") et 3 attendus (PTs "progression de la maladie"). 3 EI étaient non-graves, tous inattendus (3 PTs "Asthénie").

- "Affections gastro-intestinales" avec 6 EIs (20,7% de tous les EI). 5 étaient attendus et 1 était inattendu. 3 EI étaient à la fois sérieux et attendus (2 PTs "Diarrhée" and 1 PT "Asthénie"). 3 EI étaient non-graves dont 1 inattendu (PT " Hémorragie œsophagienne ") et 2 attendus (1 PT "Nausée" and 1 PT "Vomissement").

Tableau 13 : Détails des EI rapportés

MedDRA SOC	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
MedDRA PT	Attendu (N = 9)	Inattendu (N = 3)	Attendu (N = 2)	Inattendu (N = 15)	Attendu (N = 11)	Inattendu (N = 18)
Affections gastro-intestinales	3	0	2	1	5	1
Diarrhée	2	0	0	0	2	0
Nausée	1	0	1	0	2	0
Hémorragie œsophagienne	0	0	0	1	0	1
Vomissement	0	0	1	0	1	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	0	1	1	1
Neutropénie	0	0	0	1	0	1
Thrombopénie	1	0	0	0	1	0
Affections hépatobiliaires	0	0	0	1	0	1
Hypertension portale	0	0	0	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	0	0	1	1	1
Pneumopathie interstitielle diffuse *	1	0	0	0	1	0
Symptôme respiratoire	0	0	0	1	0	1
Investigations	0	1	0	8	0	9
Poids diminué	0	1	0	7	0	8
Poids augmenté	0	0	0	1	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	0	0	1	0
Appétit diminué	1	0	0	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	2	0	3	3	5
Asthénie	0	1	0	3	0	4
Mort**	0	1	0	0	0	1
Progression de la maladie	3	0	0	0	3	0

* Pneumopathie interstitielle diffuse de grade 1 et résolue.

** 3 cas de décès ont été rapportés mais pour 1, la cause n'a pas été rapportée. En cas de cause non rapportée, le PT "Mort" a été codé. Pour les autres cas, la cause du décès a été rapportée donc le PT est la cause du décès.

Interruptions de traitement et réductions de dose

9 cas incluant un effet indésirable ayant conduit à une réduction.

Référence du cas PV	PTs
DSE-2022-134456	Poids diminué Diarrhée Nausée Appétit diminué
DSE-2022-138462	Poids diminué
DSE-2022-142647	Asthénie
DSE-2022-147443	Progression de la maladie Symptôme respiratoire
DSE-2023-103957	Nausée Vomissement
DSE-2023-106214	Poids diminué
DSE-2023-109980	Asthénie
DSE-2023-110018	Asthénie
DSE-2023-110176	Poids diminué

1 cas incluant un effet indésirable ayant conduit à une interruption de traitement

Référence du cas PV	PTs
DSE-2023-100678	Pneumopathie interstitielle diffuse

3 cas incluant un effet indésirable ayant conduit à une arrêt définitif de traitement

Référence du cas PV	PTs
DSE-2022-137545	Diarrhée
DSE-2023-100678	Progression de la maladie
DSE-2023-104971	Thrombopénie Hémorragie œsophagienne Asthénie Hypertension portale

Décès ou mise en jeu du pronostic vital

Au cours de la période de référence, 3 cas de PV incluant un effet indésirable ayant conduit à une issue fatale ont été rapportés.

- 1 cas chez un homme de 61 ans. La date et la cause du décès étaient inconnues. La causalité selon le médecin était non connue. Le laboratoire a évalué le décès comme relié.
- 1 cas chez une femme de 79 ans. Le patient a progressé de sa maladie à une date inconnue. Par la suite, le patient est décédé du fait de la progression de la maladie. La causalité de la progression de la maladie selon le médecin était non connue. Le laboratoire a évalué la progression de la maladie comme non reliée.
- 1 cas chez un homme de 63 ans. Après le 2^e cycle de T-DXd, une pneumopathie interstitielle diffuse grave (médicalement importante) de grade 1 est survenue. Le traitement a été interrompu pendant 32 jours puis le traitement été réinstauré sans réapparition de l'EI. Le patient a progressé de sa maladie à une date inconnue ayant conduit à un arrêt définitif de traitement. Par la suite, à une date inconnue, le patient est décédé du fait de la progression de la maladie. La causalité de la progression de la maladie selon le médecin était non connue (considérée reliée par le laboratoire). La pneumopathie interstitielle diffuse était relié au T-DXd selon le médecin.

Aucun cas de PV rapportant une mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté sur la période.

Situations spéciales

Un total de 7 cas décrivant des situations spéciales (telles que définies dans le module IV des GVP) ont été signalés au cours de la période (8 situations spéciales au total).

Sur ces 8 situations spéciales :

- 2 administrations d'une dose incorrecte :
 - 1 patient traité à 4,83 mg/kg malgré un poids de 62 kg
 - 1 patient traité avec 4 flacons au lieu de 5 malgré un poids de 67 kg (pour cette situation, le PT « problème de dispensation de produit » a été également codé.
- 3 problèmes d'utilisation intentionnelle du produit (1 patient traité avec 290 mg malgré un poids de 58 kg, dose réduite du fait de métastases pulmonaires et possibles symptômes pulmonaires, un patient traité avec 5.4 mg/kg malgré un poids de 95 kg pour raison inconnue et un patient avec augmentation de dose (augmentation de 5,4 à 6,4 mg/kg)).
- 1 sous-dosage intentionnel : initiation à dose réduite (4,3 mg/kg du fait de thrombopénie récurrente)
- 1 arrêt de traitement à la demande du patient

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

3- Conclusion

Ce résumé couvre la première période de l'AP du 08 septembre 2022 au 21 mars 2023.

Au cours de la période considérée, 131 formulaires de demande d'accès au traitement (DAT) ont été reçus, et 107 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, 32 des 107 patients inclus (29,9%) ont été exposés au traitement (patients pour lesquels l'administration de trastuzumab déruxécane a été confirmée par la collecte d'une fiche d'initiation de traitement).

L'âge médian des patients inclus dans l'AP (N=107) était de 64 ans et 75,7 % étaient des hommes. 92,5 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le site tumoral le plus fréquent était la JOG (60.7% des patients) comparativement au cancer de l'estomac (39,3 %). La majorité des patients avait un cancer métastatique (98,1 %) comparativement aux patients avec un cancer localement avancé (1,9 %). Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 1,7 ans (min : 0,3 - max : 8,4). Parmi les patients avec un cancer métastatique, les sites métastatiques les plus fréquents étaient le foie (64,8 % des patients) les ganglions (56,2 %), les poumons (31,4 %) et le péritoine (28,6 %). Concernant le statut HER2, pour 19,6 % des patients, la tumeur était IHC 2+ / ISH + et pour 80,4 % des patients la tumeur était IHC 3+.

La majorité des patients a (64,5 %) reçu 2 lignes métastatiques avant l'initiation du T-DXd (demande du T-DXd en 3^e ligne).

En première ligne, la majorité des patients (95,3 %) a reçu le trastuzumab en association avec une chimiothérapie conformément à son indication.

En seconde ligne, le traitement le plus représenté est le FOLFIRI (41,3 % des patients). Seulement 6,7 % des patients ont reçu en 2^e ligne le ramucirumab en association avec le paclitaxel malgré le fait que le ramucirumab est le seul traitement remboursé avec autorisation de mise sur le marché dont l'indication est le cancer de l'estomac ou de la JOG en 2^e ligne.

Selon les données recueillies au cut-off, la durée médiane du suivi des patients exposés dans l'AP était de 1,6 mois (min: 0– max: 5,7). Pour 7 patients (21,9 % des patients exposés), au moins une interruption temporaire ou une modification de dose a été rapportée. 5 patients ont interrompu leur traitement (3 pour effet indésirables, 1 pour décision du patient et 1 pour cause connue). 2 patients ont rapporté une réduction de dose (1 pour effet et 1 pour événement indésirable).

7 patients (21.9%) ont définitivement arrêté leur traitement (5 pour progression de la maladie, 1 pour progression de la maladie et décès et 1 pour progression de la maladie et thrombopénie persistante).

Lors de cette première analyse, le temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès (quelle qu'en soit la cause) était de 4,8 mois.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte car la durée de suivi disponible est encore courte (3,1% 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. Cette limitation d'interprétation est également due au nombre réduit de fiches reçues (30 fiches d'initiations soit pour 93,8 % de patients exposés et 28,0 % des patients inclus, 23 fiches C2, 20 fiches C3 et 8 fiches C6).

Concernant l'analyse des données de qualité de vie, compte tenu des limites de cette analyse (9 questionnaires analysables à l'inclusion, 5 à C2 et seulement 2 au cycle 4), les données de qualité de vie restent difficilement interprétables.

Concernant les données de sécurité (données reçues du 08 septembre 2022 [1^{er} patient inclus] au 21 mars 2023), 20 cas de PV rapportant 29 effets indésirables ont été rapportés pour le trastuzumab déruxtécane au cours de cette première période. Parmi ces 20 cas, 8 ont été considérés comme graves (dont 3 cas d'issue fatale). Pour 2 cas fatals, la cause du décès était la progression de la maladie et pour 1, la cause était non connue. Les EI les plus rapportés étaient des EI des SOC « Investigations », « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » et « Affections gastro-intestinales ». 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 déruxtécane.

En conclusion, 6,5 mois après la mise à disposition du trastuzumab déruxtécane via l'AP dans l'indication suivante :

" Traitement en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2positif, localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab".

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

Une analyse plus précise concernant l'efficacité et l'impact du T-DXd sur la qualité de vie pourra être réalisée avec l'augmentation de la durée de suivi et du nombre de fiches de suivi et de questionnaires de qualité de vie qui seront collectés. Afin d'obtenir un taux acceptable de fiches reçues et afin d'améliorer le nombre de questionnaires manquants, Daiichi Sankyo met en places des relances mensuelles et trimestrielles.