

KEYTRUDA (pembrolizumab)

Autorisation d'accès précoce en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Résumé du rapport de synthèse #3

Sur les données disponibles du 13 avril 2022 au 5 décembre 2023

1- Introduction

Le 17 mars 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'Accès Précoce (AAP) après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé positif, renouvelée le 09 Mars 2023, pour le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans l'indication : en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (selon la définition française du triple négatif, c'est à dire en incluant les patients avec un pourcentage d'expression des récepteurs hormonaux compris entre 1 et 10%). La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette AAP a démarré le 13 avril 2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 19 mai 2022 dans cette même indication.

Un premier rapport couvrant la période du 13 avril 2022 au 1^{er} septembre 2022 a été soumis aux autorités le 17 novembre 2022. Un deuxième rapport couvrant la période du 2 septembre 2022 au 4 mai 2023 a été soumis aux autorités le 26 juillet 2023.

Ce troisième rapport couvre la période du 5 mai 2023 au 5 décembre 2023 ainsi que la période totale du programme du 13 avril 2022 au 5 décembre 2023.

2- Données recueillies

Dans ce troisième rapport intermédiaire, les données présentées dans la partie 2A sont relatives à la période du 5 mai 2023 au 5 décembre 2023 et celles présentées dans la partie 2B sont relatives à la période cumulée du 13 avril 2022 au 5 décembre 2023.

Les analyses sont basées sur les données des patients pour lesquels un formulaire de demande d'accès au traitement a été dûment complété et validé (signé à la fois par le médecin et le pharmacien).

2.A. Patients de la période concernée par le rapport n°3 (du 5 mai 2023 au 5 décembre 2023)

a. Caractéristiques des nouveaux patients

Suivi des patients

Sur la période du 5 mai 2023 au 5 décembre 2023, 1714 demandes d'accès, émanant de 604 prescripteurs de 272 centres hospitaliers français ont été reçues et 1652 ont été approuvées. Soixante-deux demandes n'avaient pas obtenu la double signature du prescripteur et du pharmacien et par conséquent n'ont pas été approuvées sur cette période.

Pour les 1652 demandes d'accès au traitement validées, le taux de complétude constaté était de 58 % pour les fiches d'initiation (n=961) et compris entre 75 % et 100 % pour les fiches de suivi.

Afin d'assurer la collecte de données la plus complète possible, des relances régulières étaient effectuées auprès des médecins et pharmaciens participants.

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente des informations sur les caractéristiques générales et médicales des 1652 patients inclus sur cette 3^{ème} période :

- La majorité des patients étaient des femmes (n=1651, 99,9 % ; hommes n=1, 0,1 %) ;
- Les patients avaient entre 21 et 86 ans avec un âge médian de 52 ans (écart interquartile : 43-64 ans) ;
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de ces patients était de $26,3 \pm 5,77$ kg/m². La répartition selon les classes d'IMC montre que 741 patients (44,9 %) avaient un IMC normal ($18,5 \leq \text{IMC} < 25$) ; 56 patients (3,4 %) étaient considérés en insuffisance pondérale ($\text{IMC} < 18,5$) ; 477 patients (28,9 %) étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$) et 378 patients (22,9 %) étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30$).

Caractéristiques de la maladie

Sur les 1652 patients inclus :

- Le délai moyen entre la date de premier diagnostic du cancer du sein triple négatif et la demande d'accès au traitement était de 1,3 mois (écart interquartile : 1-2 mois) ;
- 993 (60,1 %) patients présentaient un stade II de cancer du sein triple négatif et 659 (39,9 %) un stade III au moment de la demande d'accès au traitement ;
- La moitié des patientes étaient ménopausées (n=830, 50,2 %) ;
- Le score de performance ECOG le plus récent au moment de la demande d'accès au traitement était majoritairement de 0 (n=1410, 85,4 %), 234 patients (14,2 %) avaient un score de 1 et 8 patients (0,5 %) avaient un score ≥ 2 ;
- Au moment de la demande d'accès au traitement, la mutation du gène BRCA 1-2 avait été explorée pour 696 patients (42,1 %) ;
- Parmi la population analysée, 286 patientes (17,3 %) étaient nullipares et 1291 patientes (78,1 %) étaient primipares ou multipares (non applicable ou non disponible pour 4,6 %) ;
- Pour le statut tabagique, 1243 (75,2 %) des patients étaient non-fumeurs, 219 (13,3 %) étaient fumeurs actifs et 11,5 % étaient anciens fumeurs ;
- Un antécédent familial de cancer du sein a été rapporté chez 553 (33,5 %) des patients ;
- 40 (2,4 %) patients ont déclaré une consommation quotidienne d'alcool.

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA

Un traitement par KEYTRUDA à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines a été planifié chez la majorité des patients (1638/1652 ; 99,2 %) au moment de la demande d'accès au traitement. La posologie de 400 mg toutes les 6 semaines était planifiée chez seulement 14 patients (0,8 %) au moment de la demande d'accès au traitement.

Lors du suivi post-chirurgical, 52/54 patients (96,3 %) se sont vu prescrire KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines. Lors des suivis au 3^{ème} et 6^{ème} mois de la phase adjuvante, 10/11 patients (90,9 %) et 6/6 patients (100 %) respectivement se sont vu prescrire KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines.

Au moment de la demande d'accès au traitement, 96,9 % des schémas de chimiothérapie associée à KEYTRUDA étaient, dans cet ordre :

- Paclitaxel - Carboplatine - Epirubicine - Cyclophosphamide pour 1265 patients (76,6 %) ;
- Paclitaxel - Carboplatine - Doxorubicine - Cyclophosphamide pour 335 patients (20,3 %).

Entre 33 et 36 % des patients ont reçu une corticothérapie concomitante à KEYTRUDA pendant la phase néoadjuvante, et seulement 5,6 % des patients en ont reçu pendant la phase adjuvante.

Au cours de cette période du 5 mai 2023 au 5 décembre 2023, une exposition au traitement a été confirmée pour 965 patients, par la fiche d'initiation de traitement (n= 961) ou par les

informations renseignées dans un formulaire de suivi ou de fin de traitement (n=4). Pour 18 patients, il a été confirmé que le traitement n'avait jamais été initié.

Arrêt du traitement (temporaire ou définitif)

Au cours de cette période, 169 interruptions temporaires de traitement par KEYTRUDA ont été rapportées chez 140 patients :

- Le délai entre la première administration et l'interruption du traitement variait entre 1 et 218 jours avec une moyenne de $63,3 \pm 41,03$ jours ; une médiane de 49 jours et un écart interquartile de 39 à 84 jours ;
- Le délai entre l'interruption du traitement et la reprise variait entre 1 et 128 jours avec une moyenne de $22,8 \pm 25,45$ jours ; une médiane de 14 jours et un écart interquartile de 7 à 22 jours.

Concernant les raisons d'interruptions temporaires de traitement, un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement a été rapporté chez 49,1 % (83/169) des patients.

Parmi les 85 interruptions temporaires liées à un autre motif, 10 (11,9 %) faisaient suite à une décision médicale, 10 (11,9 %) étaient dues à une neutropénie et 7 (8,3 %) (étaient intervenues en raison de contraintes de programmation de visite.

Au cours de cette 3^{ème} période, 66 patients ont arrêté définitivement le traitement par KEYTRUDA. La quasi-totalité de ces patients (n=63/64, 98,4 %) étaient à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines à l'arrêt du traitement.

Les raisons d'arrêt définitif étaient :

- Arrêt lié à un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement KEYTRUDA (n=43 ; 65,2 %),
- Progression de la maladie (n=6 ; 9,1 %),
- Ne répond plus aux critères d'éligibilité (n=5 ; 7,6 %),
- Fin du traitement définie dans le RCP (n=3 ; 4,5 %),
- Souhait du patient d'interrompre le traitement (n=2 ; 3,0 %),
- Perdu de vue (n=1 ; 1,5 %),
- Autres raisons (n=6 ; 9,1 %).

Aucun décès n'a été rapporté parmi les patients inclus pendant cette période.

Parmi les 66 patients ayant arrêté définitivement le traitement, 40 ont reçu des traitements ultérieurs, principalement une chimiothérapie (33 patients ; 82,5 %).

c. Données d'efficacité

Description de la chirurgie et de la réponse histologique

Parmi les patients dont la date de chirurgie était renseignée (n=69), 15/68 (22,1 %) ont subi une mastectomie totale ; 54/68 (79,4 %) ont subi une chirurgie conservatrice ; 43/66 (65,2 %) ont présenté une réponse pathologique complète (pCR) après la chirurgie et 23/66 (34,3 %) ont présenté des marges positives.

Le délai médian entre la demande d'accès au traitement et la chirurgie était de 177 jours (intervalle interquartile 151,0 – 188,0).

Le délai médian entre la dernière administration de KEYTRUDA en phase néo-adjuvante et la chirurgie était de 25 jours (intervalle interquartile 14,0 – 43,0).

Évènement / Récidive de la maladie

Parmi les patients inclus, au moins un formulaire de suivi incluant l'effet du traitement par KEYTRUDA a été complété pour 774 d'entre eux.

Un total de 4 récurrences a été observé :

- Récurrence locale chez 1 patient, rapportée pendant la phase néoadjuvante à la visite de suivi des 2 mois,
- Progression locale de la maladie empêchant une chirurgie ou une reprise chirurgicale en marge saine chez 1 patient, rapportée pendant la phase néoadjuvante à la visite de suivi à 2 mois et chez 2 patients à la visite de suivi à 6 mois de la phase néoadjuvante.

d. Données de qualité de vie

Le QLQ-C30 est un questionnaire général de qualité de vie spécifique de la maladie cancéreuse. Il contient 30 items et permet d'évaluer 15 dimensions de qualité de vie :

- 5 échelles fonctionnelles : physique, cognitive, sociale, émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes ;
- 1 échelle de santé globale/qualité de vie ;
- 9 échelles symptomatiques : fatigue, nausée et vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, problèmes financiers en lien avec la maladie.

A la date du gel de la base, le faible nombre de questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 complétés ne permettait pas d'analyser le score de la qualité de la vie des patients à chaque temps de suivi. Compte tenu de cette faible représentativité, il n'a pas été jugé pertinent de présenter les scores de la 3^{ème} période dans ce résumé. Les scores sont présentés pour la période totale de l'accès précoce décrite en 2.B.

2.B. Patients sur la période cumulée

Cette partie présente les informations sur l'ensemble des patients inclus pendant les 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} périodes (entre le 13 avril 2022 et le 05 décembre 2023).

a. Caractéristiques de tous les patients inclus et prescripteurs – Période cumulée

Suivi des patients

Sur la période du 13 avril 2022 au 05 décembre 2023, MSD France a reçu un total de 4931 demandes d'accès au traitement pour KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie.

Après évaluation, 180 demandes n'ont pas pu être approuvées en raison de signature manquante (signature du prescripteur ou du pharmacien).

Ainsi, le nombre total de patients ayant été inclus dans l'accès précoce à la date du 5 décembre 2023 s'élevait à 4751.

A la date de l'extraction de base pour ce 3^{ème} rapport, le taux de retour des fiches d'initiation de traitement était de 64 %, celui des fiches de suivi pour le 1^{er} et 6^{ème} mois de la phase néoadjuvante était respectivement de 84 % et 58 %. Le taux de retour au 6^{ème} mois de la phase adjuvante était de 105 %, ce chiffre résultant du fait qu'un certain nombre de visites de suivi ont été réalisées avant la date attendue.

Afin d'assurer la collecte de données la plus exhaustive possible, des relances régulières auprès des centres ont été effectuées.

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente les informations sur les caractéristiques générales et médicales des patients inclus depuis le début de l'accès précoce (n=4751 patients) :

- La majorité des patients étaient des femmes (n=4748, 99,9 % ; 3 hommes, 0,1 %) ;
- Les patients avaient entre 19 et 92 ans, avec un âge médian de 52 ans (écart interquartile de 43-62) ;
- L'IMC moyen de ces patients était de $26,2 \pm 5,68$ kg/m². La répartition par classes d'IMC montre que 2163 patients (45,5 %) avaient un IMC normal ; 158 patients (3,3 %) étaient considérés en insuffisance pondérale ; 1362 patients (28,7 %) étaient en surpoids et 1068 patients (22,5 %) étaient obèses.

Caractéristiques de la maladie

Sur les 4751 patients inclus :

- Le délai moyen entre la date du premier diagnostic du cancer du sein triple négatif et la demande d'accès au traitement était de 1,4 mois (écart interquartile : 1-2) ;
- 2878 (60,6 %) des patients présentaient un stade II de cancer du sein triple négatif et 1873 (39,4 %) présentaient un stade III au moment de la demande d'accès au traitement ;
- La moitié des patientes était ménopausées (n=2422, 51,0 %) ;
- Le score de performance ECOG le plus récent au moment de la demande d'accès au traitement était majoritairement de 0 (n=4088, 86,0 %) ; 640 patients (13,5 %) avaient un score de 1 et 23 patients (0,5 %) avaient un score ≥ 2 ;
- Au moment de la demande d'accès au traitement, la mutation du gène BRCA 1-2 avait été recherchée pour 2013 patients (42,4 %) ;
- 846 (17,8 %) patientes étaient nullipares et 3652 (76,9 %) patientes étaient primipares ou multipares (non applicable ou non disponible pour 5,4 %) ;

- Pour le statut tabagique, 3604 (75,9 %) des patients étaient non-fumeurs, 628 (13,2 %) étaient fumeurs actifs et 10,9 % étaient anciens fumeurs ;
- Un antécédent familial de cancer du sein a été reporté chez 1580 (33,3 %) des patients ;
- 130 (2,7 %) patients ont déclaré une consommation quotidienne d'alcool.

Caractéristiques des prescripteurs

Trois cent quarante-quatre centres, représentés par 984 médecins (dont 91,8 % d'oncologues médicaux) ont participé à l'accès précoce. Il s'agit de centres hospitaliers (41,0 %), d'établissements de soins de courte durée (39,0 %), de centres hospitaliers régionaux (10,8 %) et de centres de lutte contre le cancer (6,1 %), d'établissements de soins de longue durée (1,2 %), ou d'autre structures (1,9 %).

Les régions françaises les plus représentées en nombre d'établissements sont l'Île-de-France (70 centres), suivie par l'Auvergne-Rhône-Alpes (40 centres) et les Hauts-de-France (37 centres). Il est à noter également qu'un seul centre a participé dans chacun des départements d'Outre-Mer suivants : Guadeloupe, Mayotte, Martinique et Guyane et que quatre centres ont participé à La Réunion.

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA – Période cumulée

Un traitement par KEYTRUDA à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines a été planifié pour la majorité des patients (4718/4751 ; 99,3 %) lors de la demande d'accès au traitement.

Lors du suivi post-chirurgical, 1030/1100 patients (93,6 %) se sont vu prescrire KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines, et 70/1100 (6,4 %) KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines. Dans la phase adjuvante au suivi au 3^{ème} mois, 800/859 patients (93,1 %) se sont vu prescrire KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines et 59/859, (6,9 %) KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines.

Dans la phase adjuvante au 6^{ème} mois, 561/608 patients (92,3 %) se sont vu prescrire KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines et 47/608, (7,7 %) KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines).

Au moment de la demande d'accès au traitement, 96,3 % des schémas de chimiothérapie associée à KEYTRUDA étaient, dans cet ordre :

- Paclitaxel - Carboplatine - Epirubicine - Cyclophosphamide pour 3581 patients (75,4 %) ;
- Paclitaxel - Carboplatine- Doxorubicine - Cyclophosphamide pour 993 patients (20,9 %).

Environ 32 % des patients ont reçu une corticothérapie concomitante pendant la phase néoadjuvante, et <10 % des patients en ont reçu pendant la phase adjuvante.

Sur toute la période de l'accès précoce, une exposition au traitement a été confirmée pour 3180 patients, par la fiche d'initiation de traitement (n= 3041) ou par les informations

renseignées dans un formulaire de suivi ou de fin de traitement (n= 139). Pour 43 patients, il a été confirmé que le traitement n'avait jamais été initié.

Arrêts de traitement (temporaires et permanents)

Sur toute la période de l'accès précoce, 867 interruptions temporaires de traitement par KEYTRUDA ont été rapportées chez 834 patients :

- Le délai entre la première administration du traitement et son interruption variait de 1 à 430 jours, avec une moyenne de $102,5 \pm 85,66$ jours, une médiane de 73 jours et un écart interquartile de 42 à 130 jours.
- Le délai entre l'interruption de traitement et la reprise variait de 0 à 200 jours avec une moyenne de $24,2 \pm 26,64$ jours, une médiane de 14 jours et un écart interquartile de 7 à 28 jours.

Des interruptions temporaires de traitement étaient dues à l'apparition d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement dans 337 cas (38,9 %). Parmi les 527 autres interruptions temporaires, 68 (13,0 %) étaient dues à une neutropénie, 43 (8,2%) étaient en raison des contraintes de programmation de visite, et 32 (6,1 %) survenues suite à la décision du patient.

Au moment du gel de la base, soit 19 mois après le début du programme, 1032 patients avaient arrêté le traitement de façon permanente. La quasi-totalité de ces patients (1006/1030 ; 97,7 %) étaient à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines au moment de l'arrêt. Le délai médian entre la 1^{ère} administration et l'arrêt définitif était de 226 jours (intervalle interquartile 102,0 – 364,0)

Les raisons d'arrêt définitif de traitement par KEYTRUDA étaient :

- Fin du traitement telle que définie dans le RCP (n=431 ; 41,8 %),
- Survenue d'un effet indésirable suspecté être lié au traitement KEYTRUDA (n=310 ; 30,1 %),
- Progression de la maladie (n=99 ; 9,6 %),
- Souhait du patient d'interrompre le traitement (n=37 ; 3,6 %),
- Patient perdu de vue (n=13 ; 1,3 %),
- Décès (n=13 ; 1,3 %),
- Ne remplit plus les critères d'éligibilité (n=11 ; 1,1 %),
- Récidive (n=8 ; 0,8 %),
- Autres raisons (n=109 ; 10,6 %).

Quatre des décès étaient liés à la progression de la maladie, 1 à un effet indésirable lié au traitement (cas pharmacovigilance n°2304FRA005596) et 8 décès liés à une autre cause.

Parmi les 1032 patients ayant définitivement arrêté le traitement par KEYTRUDA, 360 ont reçu des traitements après l'arrêt, notamment la chimiothérapie pour 37,8 % d'entre eux.

c. Données d'efficacité – Période cumulée

Description de la chirurgie et de la réponse histologique

Parmi les patients avec une date de chirurgie renseignée (n=1231) : 451/1229 (36,7 %) ont subi une mastectomie totale ; 806/1227 (65,7 %) ont subi une chirurgie conservatrice ; 848/1225 (69,2 %) ont présenté une réponse pathologique (pCR) complète après la dernière chirurgie et 222/1220 (18,2 %) ont présenté des marges positives.

Le délai médian entre la demande d'accès au traitement et la chirurgie était de 187 jours (intervalle interquartile 174,0 – 200,0).

Le délai médian entre la dernière administration de KEYTRUDA en phase néo-adjuvante et la chirurgie était de 29 jours (intervalle interquartile 20,0 – 43,5).

Évènement / Récidive de la maladie

Parmi les patients inclus, au moins un formulaire de suivi incluant l'effet du traitement par KEYTRUDA a été complété pour 2699.

Un total de 47 récurrences a été observé :

- Progression locale de la maladie empêchant une chirurgie ou une reprise chirurgicale en marge saine chez 14 patients (29,8 %),
- Progression de la maladie à distance chez 14 patients (29,8 %),
- Récurrence locale chez 15 patients (31,9 %),
- Récurrence à distance chez 2 patients (4,3 %),
- Deuxième tumeur maligne primaire chez 2 patients (4,3 %).

d. Données de qualité de vie – Période cumulée

Pendant la phase néoadjuvante, les patients qui ont répondu aux questionnaires QLQ-C30 avaient des scores de qualité de vie en moyenne de 85 (n=117 patients) au cycle 1, 73,7 (n=19 patients) au cycle 5 et 80 (n=15 patients) au cycle 8.

Pendant la phase adjuvante, les patients qui ont répondu aux questionnaires QLQ-C30 avaient des scores de qualité de vie en moyenne de 78,4 (n=48 patients) au cycle 1, 82,4 (n=24 patients) au cycle 5 et 89,7 (n=5 patients) au cycle 9.

Pour les 23 patients ayant définitivement arrêté le traitement par KEYTRUDA, le score moyen de la qualité de vie à l'arrêt était de 88,9.

Le Tableau 1 présente la moyenne et l'écart-type (ET) des scores du questionnaire QLQ-C30 sur la qualité de vie des patients exposés à KEYTRUDA en phases néoadjuvante et adjuvante sur l'intégralité de la période de l'accès précoce.

Tableau 1. Description de la qualité de vie (QLQ-C30)

Paramètre	Phase néoadjuvante			Phase adjuvante			
	Cycle 1 (N=117)	Cycle 5 (N=19)	Cycle 8 (N=15)	Cycle 1 (N=48)	Cycle 5 (N=24)	Cycle 9 (N=5)	Fin du traitement (N=23)
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Perte d'appétit	12,3 (22,1)	37 (36)	24,4 (32)	16 (24,8)	8,7 (18)	6,7 (14,9)	2,9 (9,6)
Fonction cognitive	89,7 (16,1)	63,7 (33,5)	87,8 (14,7)	71,6 (26,2)	77,8 (23,4)	86,7 (18,3)	84,1 (15,5)
Constipation	8,7 (20,7)	13,7 (29)	22,2 (34,9)	12,6 (17,8)	10,1 (18,6)	0 (0)	8,7 (18)
Diarrhée	6,6 (17,1)	11,8 (16,4)	11,1 (20,6)	7,1 (15,4)	5,6 (16,1)	0 (0)	2,9 (9,6)
Dyspnée	10,3 (20,7)	14,8 (20,5)	20 (37,4)	16 (20,6)	15,3 (24)	6,7 (14,9)	7,2 (17,3)
Fonction émotionnelle	70 (25,5)	69,8 (28)	80 (25,2)	72 (23,1)	73,5 (26,8)	96,7 (7,5)	87 (16,2)
Fatigue	27,7 (24,8)	46,3 (27)	45,2 (30,1)	35 (21,1)	36,1 (27,9)	28,9 (24,3)	24,2 (18,2)
Insomnie	35,1 (33,9)	38,9 (38,3)	24,4 (34,4)	36,1 (36,3)	24,6 (30,5)	33,3 (40,8)	39,1 (32,8)
Nausée et vomissement	2,6 (7,8)	17,6 (21,6)	6,7 (8,5)	4,3 (9,5)	4,9 (12,5)	0 (0)	0,7 (3,5)
Douleur	20,8 (28,3)	15,7 (21)	8,9 (16,5)	29,1 (33,2)	20,8 (25,2)	10 (22,4)	10,9 (19,9)
Fonction physique	89,9 (14)	80,7 (17,8)	80 (21,2)	80,6 (20,1)	84,7 (14,4)	85,3 (14,5)	93,6 (8,2)
Limitations dans les activités quotidiennes	90,2 (17,4)	71,3 (31,2)	83,3 (22,7)	74,3 (25,5)	82,6 (22,2)	90 (9,1)	93,5 (9,7)
Fonction sociale	88,8 (21,3)	64,7 (31,7)	72,2 (34,9)	74,5 (29,3)	79,9 (25,1)	93,3 (9,1)	94,2 (10,8)
Score de synthèse	85 (13)	73,7 (17,8)	80 (15,3)	78,4 (13,8)	82,4 (13,6)	89,7 (9,5)	88,9 (7,9)

e. Données nationales de pharmacovigilance – Période cumulée

Informations générales

Les cas présentés dans cette section ont été reçus directement par MSD France dans le cadre de cet accès précoce, ainsi que par Eudravigilance pour lesquels il a été clairement identifié que les patients étaient inclus dans cet accès précoce. Il n'est donc pas possible de comparer les événements indésirables présentés ici avec ceux présentés dans la rubrique précédente

« Arrêts de traitement », où seuls les événements indésirables rapportés *via* les fiches d'arrêt sont présentés.

Sur la période du 13 avril 2022 au 05 décembre 2023, 356 patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement (selon le notificateur), dont 235 cas graves. 3 cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Nombre d'effets indésirables présentés par System Organ Class (SOC)

Le Tableau 2 décrit le nombre de cas d'événements indésirables liés au traitement, présentés par System Organ Class (SOC), par gravité et caractère attendus/inattendus.

Tableau 2. Nombre d'effets indésirables présentés par System Organ Class (SOC) – période totale du 13 avril 2022 au 05 décembre 2023

SOC	Terme préférentiel de l'évènement (PT)	Nombre d'évènements graves		Nombre d'évènements non-graves		Nombre d'évènements Total	Nombre total d'évènements	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus		Attendus	Inattendus
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	15	0	3	0	18	18	0
	Anémie hémolytique auto-immune	0	1	0	0	1	0	1
	Insuffisance de la moelle osseuse	0	3	0	0	3	0	3
	Cytopénie	0	1	0	0	1	0	1
	Aplasie de la moelle osseuse fébrile	0	11	0	0	11	0	11
	Neutropénie fébrile	0	3	0	0	3	0	3
	Hématotoxicité	0	0	0	3	3	0	3
	Anémie hémolytique	0	1	0	0	1	0	1
	Thrombopénie immunitaire	1	0	0	0	1	1	0
	Leucopénie	1	0	0	0	1	1	0
	Lymphopénie	0	0	1	0	1	1	0
	Neutropénie	21	1	3	0	25	24	1
	Pancytopenie	0	8	0	0	8	0	8
	Thrombopénie	14	0	0	0	14	14	0
	Thrombocytose	0	1	0	0	1	0	1
	Total	52	30	7	3	92	59	33
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	2	0	0	0	2	2	0
	Trouble cardiaque	0	0	0	1	1	0	1
	Dysfonction cardiaque	0	1	0	0	1	0	1
	Insuffisance cardiaque aiguë	0	1	0	0	1	0	1
	Toxicité cardiaque	0	1	0	0	1	0	1
	Thrombus intracardiaque	0	1	0	0	1	0	1
	Lésion myocardique	0	1	0	0	1	0	1
	Myocardite	3	1	0	0	4	3	1
	Myopéricardite	0	1	0	0	1	0	1
	Épanchement péricardique	2	0	0	0	2	2	0
	Tachycardie	0	0	0	1	1	0	1
	Total	7	7	0	2	16	7	9
Affections congénitales, familiales et génétiques	Aplasie	0	0	0	1	1	0	1
	Hypothyroïdie congénitale	0	1	0	0	1	0	1
	Total	0	1	0	1	2	0	2
Affections endocriniennes	Insuffisance surrénalienne	24	0	0	0	24	24	0
	Insuffisance corticosurrénalienne aiguë	2	0	0	0	2	2	0
	Hypothyroïdie auto-immune	0	1	0	0	1	0	1
	Thyroïdite auto-immune	2	0	0	0	2	2	0

SOC	Terme préférentiel de l'évènement (PT)	Nombre d'évènements graves		Nombre d'évènements non-graves		Nombre d'évènements	Nombre total d'évènements	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Total	Attendus	Inattendus
	Hypothyroïdie centrale	0	1	0	0	1	0	1
	Déficiência en glucocorticoïdes	0	2	0	0	2	0	2
	Hyperthyroïdie	3	0	0	0	3	3	0
	Hypophysite	2	0	3	0	5	5	0
	Hypothyroïdie	11	0	0	0	11	11	0
	Hypophysite à médiation immunitaire	4	0	0	0	4	4	0
	Hypothyroïdie à médiation immunitaire	2	0	0	0	2	2	0
	Insuffisance corticosurrénalienne secondaire	0	0	1	0	1	1	0
	Trouble thyroïdien	1	0	6	0	7	7	0
	Thyroïdite	1	0	3	0	4	4	0
	Total	52	4	13	0	69	65	4
Affections oculaires	Sécheresse oculaire	0	0	1	0	1	1	0
	Photophobie	0	0	0	1	1	0	1
	Total	0	0	1	1	2	1	1
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	0	0	3	0	3	3	0
	Colite	2	0	1	0	3	3	0
	Diarrhée	3	0	6	0	9	9	0
	Diarrhée hémorragique	0	1	0	0	1	0	1
	Bouche sèche	0	0	1	0	1	1	0
	Dyspepsie	0	0	0	2	2	0	2
	Entérocolite hémorragique	0	1	0	0	1	0	1
	Trouble gastro-intestinal	0	0	0	2	2	0	2
	Saignement gingival	0	1	0	0	1	0	1
	Nausée	2	0	7	0	9	9	0
	Oesophagite	0	1	0	0	1	0	1
	Pancréatite	1	0	0	0	1	1	0
	Pancréatite aiguë	1	0	0	0	1	1	0
	Trouble dentaire	0	0	0	2	2	0	2
	Vomissement	1	0	3	0	4	4	0
	Total	10	4	21	6	41	31	10
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction indésirable à un médicament	0	0	0	1	1	0	1
	Évènement indésirable	0	0	0	3	3	0	3
	Asthénie	3	0	22	0	25	25	0
	Inflammation au site du cathéter	0	0	0	1	1	0	1
	Gêne thoracique	0	0	0	3	3	0	3
	Douleur thoracique	0	0	0	3	3	0	3
	Frissons	0	0	1	0	1	1	0
	Affection aggravée	0	1	0	0	1	0	1
	Thrombose liée au dispositif	0	1	0	0	1	0	1
	Inefficacité médicamenteuse	0	0	0	2	2	0	2
	Intolérance médicamenteuse	0	0	0	5	5	0	5
	Fatigue	0	0	4	0	4	4	0
	Détérioration générale de l'état de santé	0	1	0	2	3	0	3
	Hyperthermie	0	2	0	0	2	0	2
	Retard de cicatrisation	0	0	0	1	1	0	1
	Inflammation	0	0	0	1	1	0	1
	Malaise	0	0	0	3	3	0	3
	Inflammation muqueuse	0	1	0	3	4	0	4
	Pas d'évènement indésirable	0	0	15	0	15	15	0
	Oedème	0	0	1	0	1	1	0
	Oedèmes périphériques	0	0	1	0	1	1	0
	Douleur	0	0	0	1	1	0	1

SOC	Terme préférentiel de l'évènement (PT)	Nombre d'évènements graves		Nombre d'évènements non-graves		Nombre d'évènements Total	Nombre total d'évènements	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus		Attendus	Inattendus
	Fièvre	3	0	2	0	5	5	0
	Effet du produit thérapeutique incomplet	0	0	0	1	1	0	1
	Non répondeur au traitement	0	0	0	1	1	0	1
	Répondeur partiel à la thérapie	0	1	0	3	4	0	4
	Xérose	0	0	0	1	1	0	1
	Total	6	7	46	35	94	52	42
Affections hépatobiliaires	Hépatite auto-immune	2	0	0	0	2	2	0
	Lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament	1	0	0	0	1	1	0
	Cytolyse hépatique	0	15	0	0	15	0	15
	Hépatite	7	0	0	0	7	7	0
	Hépatite aiguë	1	0	0	0	1	1	0
	Hépatite cholestatique	0	1	0	0	1	0	1
	Hépatite fulminante	0	1	0	0	1	0	1
	Lésion hépatocellulaire	0	1	0	0	1	0	1
	Hépatotoxicité	0	5	0	0	5	0	5
	Total	13	25	0	0	38	13	25
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique	0	2	0	0	2	0	2
	Hypersensibilité médicamenteuse	0	0	4	0	4	4	0
	Lymphohistiocytose hémophagocytaire	2	0	0	0	2	2	0
	Hypersensibilité	1	0	3	0	4	4	0
	Sarcoïdose	2	0	0	0	2	2	0
	Total	5	2	7	0	14	12	2
Infections et infestations	Aspergillose bronchopulmonaire	0	1	0	0	1	0	1
	Infection liée à un dispositif	0	1	0	0	1	0	1
	Encéphalite	3	1	0	0	4	3	1
	Infection des voies urinaires par colibacille	0	0	0	1	1	0	1
	Folliculite	0	0	0	1	1	0	1
	Herpès génital	0	0	0	1	1	0	1
	Kyste hépatique infecté	0	1	0	0	1	0	1
	Hépatite virale E	0	2	0	0	2	0	2
	Infection à herpèsvirus	0	0	0	1	1	0	1
	Laryngopharyngite	0	1	0	0	1	0	1
	Méningite aseptique	0	1	0	0	1	0	1
	Fasciite nécrosante	0	2	0	0	2	0	2
	Candidose oesophagienne	0	1	0	0	1	0	1
	Mycose orale	0	0	0	1	1	0	1
	Périchondrite	0	0	0	1	1	0	1
	Pneumonie à Pneumocystis jirovecii	0	1	0	0	1	0	1
	Pneumonie	2	0	0	0	2	2	0
	Infection de plaie postopératoire	0	1	0	0	1	0	1
	Pyélonéphrite	0	1	0	0	1	0	1
	Rash pustuleux	1	0	0	0	1	1	0
	Sepsis	0	2	0	0	2	0	2
	Choc septique	0	3	0	0	3	0	3
	Bactériémie à staphylocoque	0	2	0	0	2	0	2
	Infection staphylococcique	0	0	0	1	1	0	1
	Infection d'un dispositif vasculaire	0	1	0	0	1	0	1
	Vulvite	0	0	0	1	1	0	1
	Total	6	22	0	8	36	6	29
	Exposition pendant la grossesse	0	0	0	1	1	0	1

SOC	Terme préférentiel de l'évènement (PT)	Nombre d'évènements graves		Nombre d'évènements non-graves		Nombre d'évènements Total	Nombre total d'évènements	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus		Attendus	Inattendus
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Schéma d'administration du produit inapproprié	0	0	0	42	42	0	42
	Administration d'une dose incorrecte	0	0	0	2	2	0	2
	Erreur de durée d'administration du produit	0	0	0	6	6	0	6
	Mésusage intentionnel du produit	0	0	0	1	1	0	1
	Lésion de membre	0	0	0	2	2	0	2
	Exposition maternelle durant la grossesse	0	0	0	3	3	0	3
	Utilisation non conforme au document de référence	0	0	0	15	15	0	15
	Pneumopathie chimique	0	1	0	0	1	0	1
	Hématome postintervention	0	0	0	1	1	0	1
	Lymphocèle postopératoire	0	0	0	1	1	0	1
	Thrombose postopératoire	0	1	0	0	1	0	1
	Complication lors d'une intervention	0	0	0	1	1	0	1
	Administration de produit interrompue	0	0	0	1	1	0	1
	Problème de prescription de produit	0	0	0	1	1	0	1
	Utilisation du produit dans une indication non approuvée	0	0	0	13	13	0	13
	Problème d'utilisation du produit	0	0	0	8	8	0	8
	Cicatrice	0	0	0	1	1	0	1
	Effet toxique de divers agents	0	1	0	3	4	0	4
	Total	0	3	0	102	105	0	105
Investigations	Peptide natriurétique atrial augmenté	0	1	0	0	1	0	1
	Test sanguin anormal	0	0	0	1	1	0	1
	TSH sanguine diminuée	0	1	0	1	2	0	2
	TSH sanguine augmentée	0	0	0	1	1	0	1
	Cortisol diminué	0	0	0	1	1	0	1
	Électrocardiogramme anormal	0	0	0	1	1	0	1
	Condition physique générale anormale	0	0	0	1	1	0	1
	Hémoglobine anormale	0	0	0	1	1	0	1
	Hémoglobine diminuée	0	1	0	2	3	0	3
	Test hépatique anormal	0	1	0	0	1	0	1
	Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté	0	0	0	1	1	0	1
	Numération plaquettaire diminuée	0	0	0	1	1	0	1
	Imagerie pulmonaire anormale	0	0	0	1	1	0	1
	Test SARS-CoV-2 positif	0	0	0	1	1	0	1
	Troponine augmentée	0	2	0	13	15	0	15
	Total	0	6	0	26	32	0	32
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	0	0	2	0	2	2	0
	Diabète	0	1	0	0	1	0	1
	Diabète sucré de type 1 fulminant	0	1	0	0	1	0	1
	Hypoglycémie	0	0	0	2	2	0	2
	Hypokaliémie	1	0	0	0	1	1	0
	Hypomagnésémie	0	1	0	0	1	0	1
	Diabète sucré de type 1	2	0	0	0	2	2	0
	Diabète sucré de type 2	0	2	0	0	2	0	2
	Total	3	5	2	2	12	5	7
	Arthralgie	1	0	7	0	8	8	0

SOC	Terme préférentiel de l'évènement (PT)	Nombre d'évènements graves		Nombre d'évènements non-graves		Nombre d'évènements	Nombre total d'évènements	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Total	Attendus	Inattendus
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthropathie	0	1	0	0	1	0	1
	Dorsalgie	1	0	1	0	2	2	0
	Lésion osseuse	0	0	0	1	1	0	1
	Sclérodémie localisée	0	1	0	1	2	0	2
	Faiblesse musculaire	0	0	0	1	1	0	1
	Myalgie	1	0	1	0	2	2	0
	Myosite	1	0	0	0	1	1	0
	Ostéoporose	0	0	0	1	1	0	1
	Extrémités douloureuses	1	0	1	0	2	2	0
	Polyarthrite	1	0	0	0	1	1	0
	Affection rhumatismale	0	0	0	2	2	0	2
	Total	6	2	10	6	24	16	8
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer du sein récidivant	0	1	0	0	1	0	1
	Fatigue liée au cancer	0	1	0	0	1	0	1
	Tumeur du poumon	0	0	0	1	1	0	1
	Progression du tumeur maligne	0	7	0	0	7	0	7
	Métastases hépatiques	0	1	0	0	1	0	1
	Total	0	10	0	1	11	0	11
Affections du système nerveux	Agueusie	0	0	0	1	1	0	1
	Encéphalopathie auto-immune	0	1	0	0	1	0	1
	Syndrome du canal carpien	0	0	0	1	1	0	1
	Sensation vertigineuse	0	0	4	0	4	4	0
	Dysgueusie	0	0	1	0	1	1	0
	Épilepsie	0	1	0	0	1	0	1
	Paralysie faciale	0	1	0	0	1	0	1
	Syndrome de Guillain-Barré	1	0	0	0	1	1	0
	Céphalée	0	0	3	0	3	3	0
	Hypoesthésie	0	0	0	1	1	0	1
	Paralysie du nerf moteur oculaire commun (IIIème)	0	1	0	0	1	0	1
	Poussée de sclérose en plaques	0	1	0	0	1	0	1
	Neuropathie périphérique	13	0	0	0	13	13	0
	Paresthésie	0	0	0	3	3	0	3
	Total	14	5	8	6	33	22	11
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	4	0	1	0	5	5	0
	Néphrite	1	0	0	0	1	1	0
	Colique néphrétique	0	0	0	1	1	0	1
	Insuffisance rénale	1	0	0	0	1	1	0
	Total	6	0	1	1	8	7	1
Affections des organes de reproduction et du sein	Inflammation du sein	0	0	0	1	1	0	1
	Ulcération vaginale	0	0	0	1	1	0	1
	Total	0	0	0	2	2	0	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	1	0	0	0	1	1	0
	Dysphonie	0	1	0	0	1	0	1
	Dyspnée	1	0	2	0	3	3	0
	Dyspnée de repos	0	1	0	0	1	0	1
	Dyspnée d'effort	0	0	0	1	1	0	1
	Épistaxis	0	1	0	1	2	0	2
	Maladie pulmonaire à médiation immunitaire	1	0	0	0	1	1	0
	Pneumopathie interstitielle diffuse	5	0	0	0	5	5	0
	Trouble pulmonaire	0	3	0	2	5	0	5
	Embolie pulmonaire	0	2	0	0	2	0	2
	Toxicité pulmonaire	0	1	0	0	1	0	1

SOC	Terme préférentiel de l'évènement (PT)	Nombre d'évènements graves		Nombre d'évènements non-graves		Nombre d'évènements	Nombre total d'évènements	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Total	Attendus	Inattendus
	Rhinite allergique	0	0	0	1	1	0	1
	Total	8	9	2	5	24	10	14
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	0	0	2	0	2	2	0
	Angioedème	0	1	0	0	1	0	1
	Érythème	0	0	3	0	3	3	0
	Dermatite à médiation immunitaire	0	0	0	1	1	0	1
	Kératose lichénoïde	2	0	0	0	2	2	0
	Trouble unguéal	0	0	0	1	1	0	1
	Érythrodysesthésie palmo-plantaire	0	1	0	0	1	0	1
	Papule	0	0	0	1	1	0	1
	Pemphigoïde	1	0	0	0	1	1	0
	Prurit	0	0	6	0	6	6	0
	Psoriasis	0	0	3	0	3	3	0
	Rash	3	0	6	0	9	9	0
	Rash érythémateux	0	0	1	0	1	1	0
	Rash maculopapuleux	0	0	3	0	3	3	0
	Rash morbilliforme	0	1	0	0	1	0	1
	Rash papuleux	1	0	1	0	2	2	0
	Rash prurigineux	1	0	2	0	3	3	0
	Réaction indésirable cutanée sévère	0	1	0	0	1	0	1
	Sensation de brûlure de la peau	0	0	0	1	1	0	1
	Nécrose cutanée	1	0	0	0	1	1	0
	Réaction cutanée	0	0	0	2	2	0	2
	Toxicité cutanée	0	2	0	3	5	0	5
	Nécrolyse épidermique toxique	0	1	0	0	1	0	1
	Éruption cutanée toxique	1	0	0	0	1	1	0
	Urticaire	1	0	3	0	4	4	0
	Purpura vasculaire	0	1	0	0	1	0	1
	Vitiligo	1	0	1	0	2	2	0
	Total	12	8	31	9	60	43	17
Actes médicaux et chirurgicaux	Avortement provoqué	0	0	0	1	1	0	1
	Cathétérisation veineuse centrale	0	1	0	0	1	0	1
	Chimiothérapie	0	1	0	0	1	0	1
	Lobectomie du poumon	0	1	0	0	1	0	1
	Lymphadénectomie médiastinale	0	1	0	0	1	0	1
	Radiothérapie	0	2	0	0	2	0	2
	Chirurgie	0	0	0	4	4	0	4
	Traitement retardé	0	1	0	0	1	0	1
	Total	0	7	0	5	12	0	12
Affections vasculaires	Hémorragie	0	1	0	0	1	0	1
	Bouffée de chaleur	0	0	0	2	2	0	2
	Hypertension	0	0	1	0	1	1	0
	Hypotension	0	0	0	1	1	0	1
	Total	0	1	1	3	5	1	4
Total		200	158	150	224	732	350	382

Situations particulières avec ou sans effet indésirable

Trente-cinq cas, mentionnant l'évènement indésirable « Utilisation hors AMM », ont été identifiés et rapportés par MSD France durant la période totale du 13 avril 2022 au 05 décembre 2023.

3. Conclusion

La dynamique des demandes d'accès à KEYTRUDA validées démontre le besoin médical non couvert dans cette indication.

Depuis le début de la mise à disposition du traitement dans le cadre de cet accès précoce (13 avril 2022 au 5 décembre 2023), KEYTRUDA a été prescrit dans l'indication concernée conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Les caractéristiques des patients inclus sur la troisième période sont cohérentes avec celles de la première et la deuxième période. Ces caractéristiques générales et médicales restent similaires à celles des patients inclus dans l'essai clinique pivotal KEYNOTE-522, et celles de la sous-population française de l'essai, avec cependant une proportion plus élevée de patients en stade III au moment de la demande d'accès.

Concernant les résultats cliniques, un taux de chirurgie conservatrice plus élevé que dans l'essai KEYNOTE-522 est observé (65,7 % *versus* 45,2 %, respectivement), reflétant la pratique française. Par ailleurs, le taux de réponse histologique complète est du même ordre que celui rapporté dans l'essai KEYNOTE-522 (69,2 % *versus* 64,8 %, respectivement).

Un traitement par KEYTRUDA à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines était planifié chez pratiquement tous les patients (99,3 %) au moment de la demande d'accès. À l'initiation, l'association de chimiothérapie néoadjuvante la plus fréquente (96,3 % des patients) était similaire à l'étude pivotale : paclitaxel – carboplatine – doxorubicine ou epirubicine – cyclophosphamide.

Sur l'ensemble de la période de l'accès précoce avec 4751 patients inclus, 867 interruptions temporaires de traitement ont été rapportées, ainsi que 1032 arrêts définitifs pour fin du traitement telle que définie dans le RCP dans 41,8 % des cas, ou pour survenue d'un effet indésirable suspecté être lié au traitement dans 30,1 % des cas,

Au total, 235 cas graves liés au traitement ont été rapportés, dont 3 cas d'évolution fatale. Dans l'étude KEYNOTE-522, il a été observé 34,1 % de cas graves liés et 0,5 % de décès liés au traitement.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP. Les données collectées dans le cadre de cet accès précoce sont conformes à l'efficacité et à la sécurité de KEYTRUDA dans l'essai KEYNOTE 522 et sont concordantes avec les pratiques cliniques actuelles ainsi que le profil de sécurité connu de KEYTRUDA.

Concernant l'analyse des données de qualité de vie, aucune dégradation du score de santé globale n'a été observée chez les patients ayant reçu KEYTRUDA. L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par le nombre de patients ayant complété un questionnaire de qualité de vie.

La répartition des centres participants sur le territoire national ainsi que la diversité de leur typologie renforcent la fiabilité de ces résultats.

Un des biais anticipés de ce type de recueil de données est le taux de remplissage des fiches pour l'ensemble des patients (initiation et suivi). Afin de minimiser le taux de données manquantes, des actions spécifiques ont été mises en place :

- mise à disposition d'un guide d'utilisation de la plateforme de collecte des données pour aider à renseigner les fiches ;
- mise en place des conventions pour le dédommagement financier du recueil des données ;
- relance et sensibilisation régulières des établissements à l'importance de la complétude des données et du respect de la temporalité.

Sur ces 4751 patients ayant une demande d'accès au traitement validée, le taux de fiches complétées constaté était de 67 % pour les formulaires d'initiation de traitement (n=3041), et compris entre 58 % et 105 % pour les fiches de suivi. Ce chiffre de 105 % résulte du fait qu'un certain nombre de visites de suivi lors de la phase adjuvante ont été réalisées avant la date attendue.

Ces résultats seront complétés par l'analyse des données collectées jusqu'à la fin de l'accès précoce (correspondant à la date de publications des textes de prise en charge au Journal Officiel).