
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce (AP)

TRODELVY – sacituzumab govitecan

Rapport n° 3 - Période du 24 février 2023 au 19 février 2024

1- Introduction

Le 02/09/2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AP) après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament TRODELVY sacituzumab govitecan, 180 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication : *« Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé »*.

Avant la mise à disposition effective de TRODELVY dans le cadre de cet accès précoce en date du 02/11/2021, le sacituzumab govitecan était disponible depuis le 4 novembre 2020 dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives (ATUn) puis d'Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) pour les patients adultes ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique préalablement traités par deux lignes de traitements systémiques reçues au stade localement avancé ou métastatique de la maladie. Certains patients ayant initié leur traitement dans le cadre des ATUn/AAC, l'ont poursuivi dans le cadre de l'accès précoce.

En date du 22/11/2021, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé à la spécialité TRODELVY une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de l'accès précoce. La dénomination du médicament a été modifiée en TRODELVY 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, en accord avec l'AMM.

Le 20 juillet 2023, la HAS a procédé au second renouvellement de cet accès précoce post AMM pour une durée de 12 mois supplémentaires.

Ce troisième rapport couvre les données collectées selon le PUT-RD des patients inclus dans l'AP du 24 février 2023 au 19 février 2024, ainsi que les données cumulées depuis le 2 novembre 2021.

2- Données recueillies

Au cours de la période considérée, 578 médecins répartis dans 277 centres ont inclus au moins un patient dans cet accès précoce. Au total, depuis le démarrage de l'AP, ce sont 918 médecins répartis dans 334 centres qui ont inclus au moins un patient dans cet accès précoce.

La région la plus représentée en nombre de médecins actifs (20,8 %) et de patients inclus (20,2 %) est l'Île-de-France (**Tableau 1**).

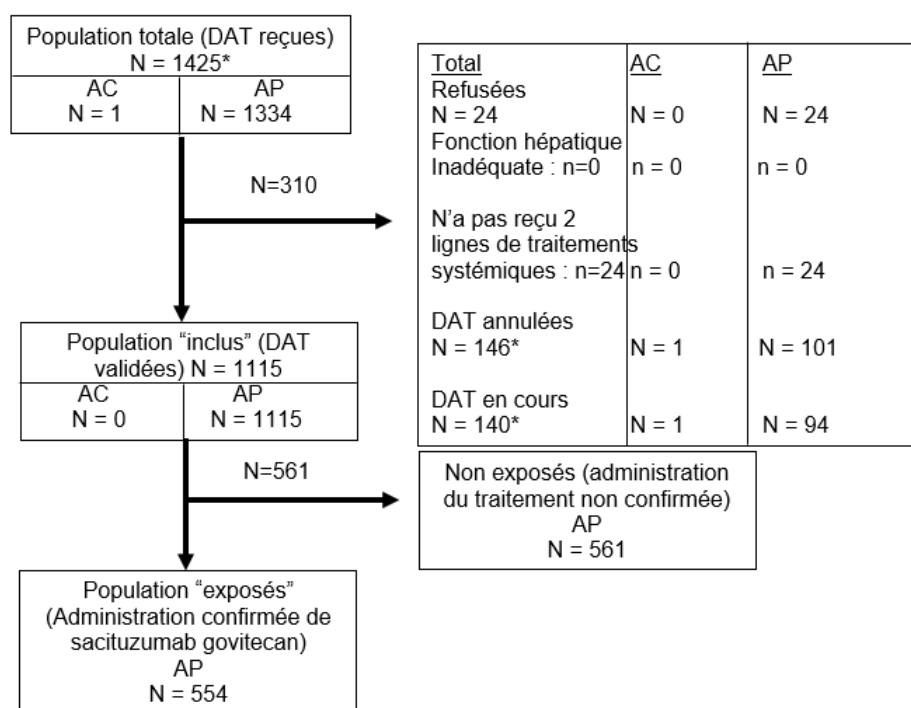
Tableau 1 : Répartition géographique des médecins et des patients inclus

Region	Période n°3		Total	
	Nombre de médecins actifs (N=578)	Nombre de patients inclus (N=1115)	Nombre de médecins actifs (N=918)	Nombre de patients inclus (N=3260)
Île-de-France	111 (19.2%)	234 (21.0%)	191 (20.8%)	658 (20.2%)
Auvergne-Rhône-Alpes	77 (13.3%)	130 (11.7%)	109 (11.9%)	342 (10.5%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	48 (8.3%)	88 (7.9%)	81 (8.8%)	290 (8.9%)
Nouvelle-Aquitaine	50 (8.7%)	100 (9.0%)	76 (8.3%)	254 (7.8%)
Hauts-de-France	48 (8.3%)	101 (9.1%)	75 (8.2%)	308 (9.4%)
Occitanie	41 (7.1%)	92 (8.3%)	68 (7.4%)	293 (9.0%)
Grand-Est	45 (7.8%)	90 (8.1%)	66 (7.2%)	271 (8.3%)
Normandie	37 (6.4%)	60 (5.4%)	55 (6.0%)	163 (5.0%)
Bretagne	33 (5.7%)	61 (5.5%)	53 (5.8%)	187 (5.7%)
Pays de la Loire	25 (4.3%)	41 (3.7%)	46 (5.0%)	170 (5.2%)
Bourgogne-Franche-Comté	24 (4.2%)	47 (4.2%)	36 (3.9%)	134 (4.1%)
Centre-Val de Loire	21 (3.6%)	36 (3.2%)	33 (3.6%)	102 (3.1%)
Corse	4 (0.7%)	6 (0.5%)	7 (0.8%)	16 (0.5%)
La Réunion	3 (0.5%)	10 (0.9%)	6 (0.7%)	27 (0.8%)
Polynésie française	3 (0.5%)	5 (0.4%)	5 (0.5%)	8 (0.2%)
Monaco	2 (0.3%)	2 (0.2%)	4 (0.4%)	6 (0.2%)
Martinique	2 (0.3%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	8 (0.2%)
Nouvelle-Calédonie	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	6 (0.2%)
Guadeloupe	1 (0.2%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	8 (0.2%)
Guyane	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	3 (0.1%)
Mayotte	2 (0.3%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	3 (0.1%)
Antilles françaises	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1425 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues. Le détail est présenté en **Figure 1**.

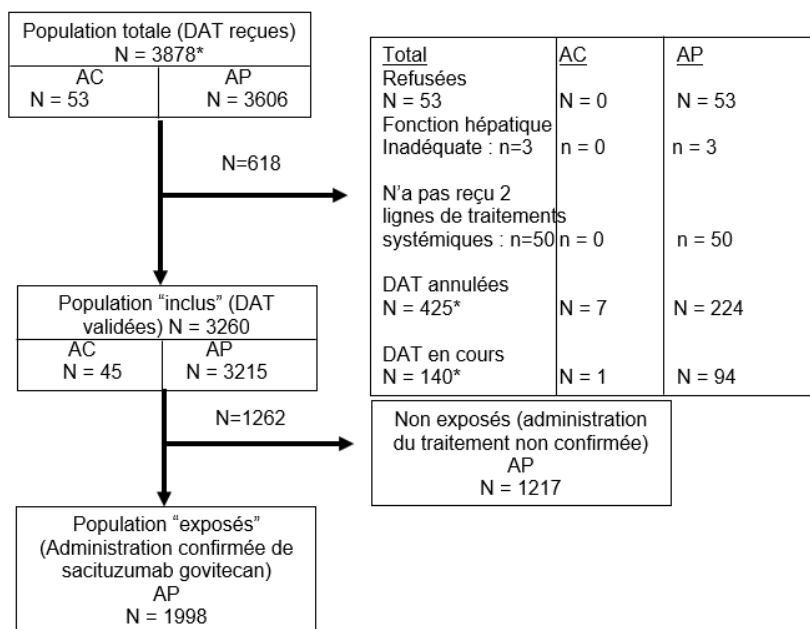
Depuis le début de l'AP, 3878 DAT ont été reçues, le détail est présenté en **Figure 2**.

Figure 1 : Disposition des patients (période)



*Parmi les 1425 demandes d'accès (DAT) reçues, la sous-population AC ou AP n'était pas connue pour 90 d'entre-elles (45 demandes annulées et 45 demandes en cours de validation).

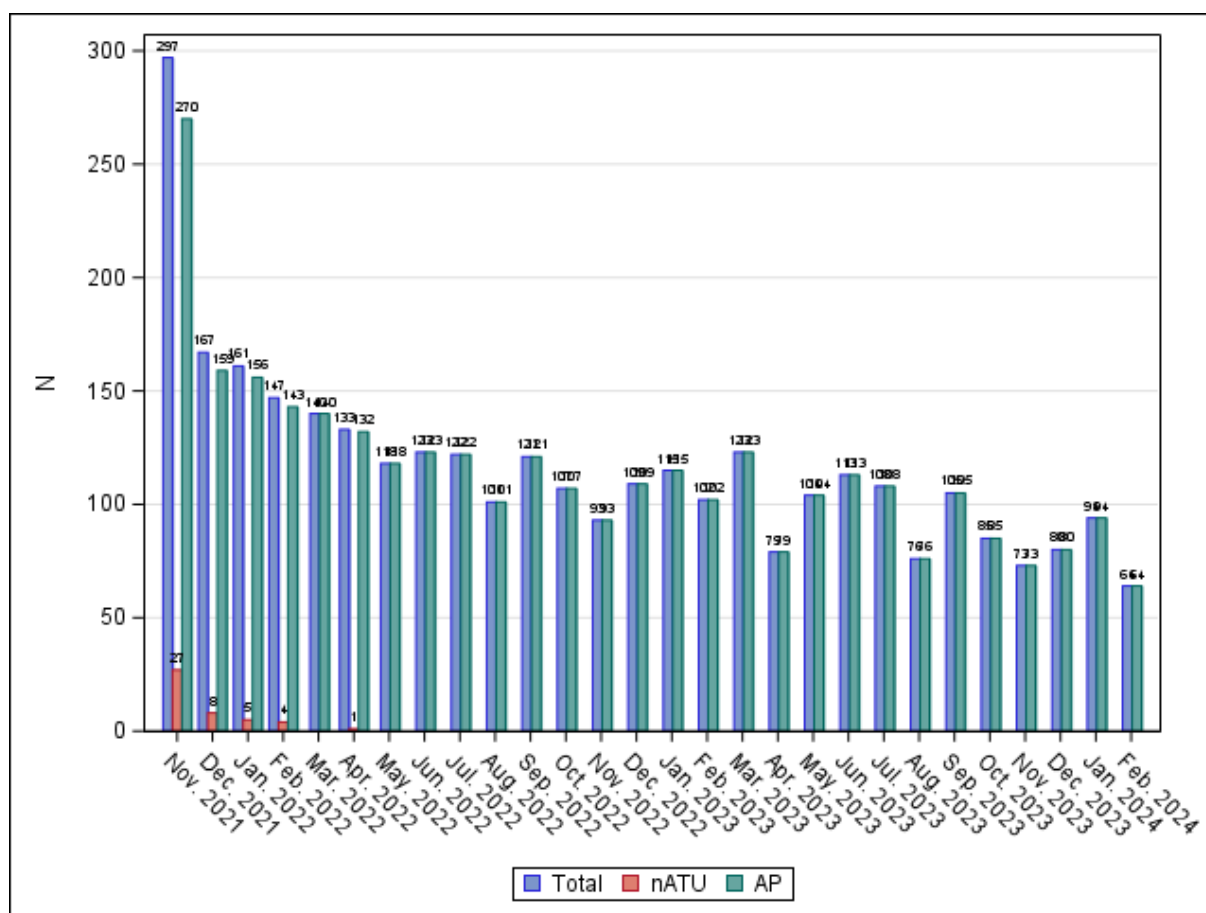
Figure 2 : Disposition des patients (cumul)



*Parmi les 3878 demandes d'accès (DAT) reçues, la sous-population AC ou AP n'était pas connue pour 219 d'entre-elles (174 demandes annulées et 45 demandes en cours de validation).

Le nombre d'inclusions mensuelles depuis le début de l'AP est détaillé en **Figure 3**.

Figure 3 : Nombre de patients inclus par mois (cumul)



2.1. Caractéristiques générales des patients passés de l'AC vers l'AP

2.1.1. Suivi des patients

Depuis le début de l'AP, 53 DAT ont été reçues et 45 patients ont été inclus. Le délai moyen entre l'initiation de traitement dans le cadre de l'AC et l'inclusion dans l'AP était de 4,3 mois [min : 0,5 – max : 11,4] (1 donnée manquante [DM]). Aucun suivi n'a été collecté pour ces patients car non requis, à l'exception des fiches d'arrêt de traitement. Sur les 45 patients inclus, 36 ont arrêté le traitement, principalement en raison d'une progression de la maladie (32 patients, soit 88,9 %).

2.1.2. Caractéristiques générales des patients et de la maladie

L'âge médian pour ces 45 patients était de 50 ans.

97,7 % avaient un score ECOG de 0 ou 1 (1 DM). Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 2,10 ans (min : 0,4 – max : 9). 15,6 % des patients présentaient des métastases cérébrales. Tous les patients inclus avaient reçu au moins 2 traitements

systémiques au stade métastatique avant de recevoir le TRODELVY, excepté un patient ayant reçu 1 seule ligne de traitement au stade métastatique. 20 % des patients avaient reçu 2 lignes de traitement au stade métastatique, 24,4 % en avaient reçu 3 et 77,7 % avaient reçu au moins 3 lignes de traitement au stade métastatique.

2.2. Caractéristiques générales des patients ayant initié le traitement dans l’AP

2.2.1. Suivi des patients

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1334 DAT ont été reçues et 1115 patients ont été inclus en accord avec les critères d’éligibilité du PUT-RD. Des données confirmant l’administration du traitement sur la base de la fiche d’initiation ou d’une fiche de suivi ont été collectées pour 554 patients (49,7 % des patients inclus). Ces patients sont considérés comme étant la population exposée au traitement.

Depuis le début de l’AP, 3606 DAT ont été reçues et 3215 patients ont été inclus en accord avec les critères d’éligibilité du PUT-RD. Des données confirmant l’administration du traitement ont été collectées pour 1998 patients (62,1 % des patients inclus). Ces patients sont considérés comme étant la population exposée au traitement.

De nombreuses actions ont été menées afin d’améliorer le taux de remplissage des fiches de suivi (par exemple : rappels mensuels envoyés par la CRO aux professionnels de santé afin de compléter les données et fiches manquantes, communication par les équipes Gilead auprès des professionnels de santé sur leur engagement quant à la collecte de données dans le cadre de l’accès précoce, et mise en place par Gilead d’une convention financière afin de dédommager les centres pour le temps lié au recueil de données). Malgré ces actions, un nombre significatif de fiches de suivi reste manquant.

La durée médiane de suivi des 1998 patients pour lesquels une confirmation d’exposition au traitement a été reçue était de 3,3 mois [min : 0 – max : 26,5].

2.2.2. Caractéristiques générales des patients

L’âge médian des patients inclus dans l’AP était de 58 ans (**Tableau 2**) pour un poids médian de 65 kg, quelle que soit la période d’analyse considérée.

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients inclus (AP)

Variables		Période n°3 AP N=1115	Total AP N=3215
Age (ans)	Moyenne ± ET	57.9 ± 13.6	57.8 ± 13.0
	Médiane	58.0	58.0
	Min. ; Max.	22 ; 93	22 ; 95
	Manquant	0	0
Sexe	Femme	1106 (99.2%)	3196 (99.4%)
	Homme	9 (0.8%)	19 (0.6%)

Variables		Période n°3 AP N=1115	Total AP N=3215
	<i>Manquant</i>	0	0
Poids (kg)	Moyenne ± ET	67.8 ± 15.6	67.5 ± 15.5
	Médiane	65.0	65.0
	Min. ; Max.	38 ; 134	35 ; 150
	<i>Manquant</i>	0	0
Taille (cm)	Moyenne ± ET	162.9 ± 7.3	163.0 ± 6.8
	Médiane	162.0	163.0
	Min. ; Max.	140 ; 198	140 ; 198
	<i>Manquant</i>	1	1
Indice de masse corporelle (kg/m²)	Moyenne ± ET	25.55 ± 5.65	25.38 ± 5.60
	Médiane	24.40	24.20
	Min. ; Max.	15.1 ; 45	13.8 ; 55.1
	<i>Manquant</i>	1	1
Indice de masse corporelle (classes)	Sous poids	73 (6.6%)	204 (6.3%)
	Poids normal	519 (46.6%)	1541 (47.9%)
	Pré-obésité	295 (26.5%)	867 (27%)
	Obésité	227 (20.4%)	602 (18.7%)
	<i>Manquant</i>	1	1

2.2.3. Caractéristiques de la maladie

Depuis le début de l'AP, 91,6 % des patients avaient un score ECOG compris entre 0 et 1.

76,3 % des patients présentaient un cancer du sein TNBC au diagnostic initial. La mutation BRCA1/2 était présente chez 6,8 % des patients. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 1,1 an (min : 0 – max : 19,9). Plus de 50 % des patients avaient au moins 2 localisations métastatiques différentes. Les localisations métastatiques étaient majoritairement au niveau des ganglions lymphatiques (60,2 %) et des os (51,5 %) puis, dans une moindre mesure au niveau pulmonaire (40,1 %) et hépatique (32,5 %). Parmi eux, 13,8 % présentaient des métastases cérébrales (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus (AP)

Variables		Période n°3 AP N=1115	Total AP N=3215
Diagnostic initial			
Délai depuis le diagnostic initial (années)	Moyenne ± ET	4.59 ± 5.19	4.86 ± 5.27
	Médiane	2.60	3.00
	Min. ; Max.	0.1 ; 35.9	0.1 ; 41.9
	<i>Manquant</i>	1	1
Classification TNM – Stade T	T0	10 (0.9%)	30 (0.9%)
	T1	73 (6.5%)	224 (7%)
	T1a	3 (0.3%)	13 (0.4%)

Variables		Période n°3 AP N=1115	Total AP N=3215
	T1b	21 (1.9%)	62 (1.9%)
	T1c	112 (10%)	311 (9.7%)
	T2	436 (39.1%)	1245 (38.7%)
	T2a	16 (1.4%)	45 (1.4%)
	T2b	15 (1.3%)	41 (1.3%)
	T3	193 (17.3%)	563 (17.5%)
	T4	182 (16.3%)	520 (16.2%)
	T4c	0 (0%)	1 (0%)
	T4d	0 (0%)	8 (0.2%)
	Tis	2 (0.2%)	6 (0.2%)
	Tx	52 (4.7%)	146 (4.5%)
	Manquant	0	0
Classification TNM – Stade N	N0	321 (28.8%)	946 (29.4%)
	N1	438 (39.3%)	1235 (38.4%)
	N1a	0 (0%)	5 (0.2%)
	N1b	0 (0%)	1 (0%)
	N1mi	0 (0%)	1 (0%)
	N2	154 (13.8%)	442 (13.7%)
	N2a	0 (0%)	2 (0.1%)
	N3	132 (11.8%)	365 (11.4%)
	N3a	0 (0%)	2 (0.1%)
	N3b	0 (0%)	1 (0%)
	N3c	0 (0%)	1 (0%)
	Nx	70 (6.3%)	214 (6.7%)
	Manquant	0	0
Classification TNM – Stade M	M0	819 (73.5%)	2431 (75.6%)
	M1	292 (26.2%)	761 (23.7%)
	M1a	1 (0.1%)	2 (0.1%)
	M1b	0 (0%)	2 (0.1%)
	M1c	2 (0.2%)	5 (0.2%)
	MX	1 (0.1%)	14 (0.4%)
	Manquant	0	0
Type de cancer du sein au diagnostic initial	TNBC	858 (77%)	2452 (76.3%)
	Non TNBC	256 (23%)	762 (23.7%)
	Manquant	1	1
Stade avancé			
Statut HER2	Négatif	1115 (100%)	3215 (100%)
IHC/ISH	IHC manquant / ISH négatif	0 (0%)	2 (0.1%)
	IHC manquant / ISH NR	0 (0%)	1 (0%)
	IHC 0 / ISH positif	0 (0%)	1 (0%)
	IHC 0 / ISH négatif	197 (17.7%)	754 (23.5%)
	IHC 0 / ISH NR	635 (57%)	1724 (53.6%)
	IHC 1+ / ISH positif	0 (0%)	1 (0%)
	IHC 1+ / ISH négatif	39 (3.5%)	112 (3.5%)
	IHC 1+ / ISH NR	136 (12.2%)	309 (9.6%)

Variables		Période n°3 AP N=1115	Total AP N=3215
	IHC 2+ / ISH positif	0 (0%)	1 (0%)
	IHC 2+ / ISH négatif	108 (9.7%)	304 (9.5%)
	IHC 2+ / ISH NR	0 (0%)	3 (0.1%)
	IHC 3+ / ISH NR	0 (0%)	1 (0%)
	IHC 3+ / ISH négatif	0 (0%)	2 (0.1%)
	Manquant	0	0
Expression des récepteurs endocriniens	Négatif	1115 (100%)	3215 (100%)
Mutation BRCA1/2	Positif	77 (6.9%)	218 (6.8%)
	Négatif	761 (68.3%)	2128 (66.2%)
	NR	277 (24.8%)	868 (27%)
	Manquant	0	1
Statut tumoral	Tumeur non résécable seulement	9 (0.8%)	36 (1.1%)
	Stade métastatique seulement	456 (40.9%)	1370 (42.6%)
	Tumeur non résécable + stade métastatique	650 (58.3%)	1809 (56.3%)
Nombre de sites métastatiques	1	361 (32.7%)	900 (28.3%)
	2	351 (31.8%)	1095 (34.5%)
	3	275 (24.9%)	786 (24.7%)
	4	84 (7.6%)	296 (9.3%)
	5	30 (2.7%)	85 (2.7%)
	6	3 (0.3%)	11 (0.3%)
	7	0 (0%)	2 (0.1%)
	8	1 (0.1%)	2 (0.1%)
Localisation(s) actuelle(s) des métastases	Ganglions lymphatiques	653 (59.1%)	1913 (60.2%)
	Os	570 (51.6%)	1636 (51.5%)
	Poumon	400 (36.2%)	1274 (40.1%)
	Foie	350 (31.7%)	1033 (32.5%)
	SNC	148 (13.4%)	437 (13.8%)
	Peau	118 (10.7%)	360 (11.3%)
	Plèvre	44 (4.0%)	144 (4.5%)
	Péritoine	32 (2.9%)	91 (2.9%)
	Glandes surrénales	24 (2.2%)	61 (1.9%)
	Sein	16 (1.4%)	47 (1.5%)
	Muscles	9 (0.8%)	46 (1.4%)
	Paroi thoracique	4 (0.4%)	22 (0.7%)
	Ganglion lymphatique médiastinal	3 (0.3%)	12 (0.4%)
	Péricarde	3 (0.3%)	11 (0.3%)
	Ovaires	3 (0.3%)	10 (0.3%)
	Pancréas	3 (0.3%)	9 (0.3%)
	Rate	2 (0.2%)	6 (0.2%)
	Rein	2 (0.2%)	6 (0.2%)
	Ganglion lymphatique thoracique	0 (0.0%)	4 (0.1%)
	Estomac	2 (0.2%)	3 (0.1%)

Variables		Période n°3 AP N=1115	Total AP N=3215
	Ganglion lymphatique axillaire	0 (0.0%)	1 (0.0%)
	Autre	13 (1.2%)	29 (0.9%)
Délai depuis le diagnostic de la maladie métastatique (années)	Moyenne ± ET	1.60 ± 1.89	1.71 ± 1.88
	Médiane	0.90	1.10
	Min. ; Max.	0 ; 18.8	0 ; 19.9
	Manquant	10	39
Statut ECOG	0	413 (37%)	1224 (38.1%)
	1	601 (53.9%)	1718 (53.5%)
	2	98 (8.8%)	253 (7.9%)
	3	3 (0.3%)	17 (0.5%)
	Manquant	0	3
Autre cancer datant de moins de 5 ans	Non	1085 (97.5%)	3140 (97.7%)
	Oui	28 (2.5%)	73 (2.3%)
		2	2

37,0 % des patients avaient reçu 1 ligne de traitement au stade métastatique, 33,7 % en avaient reçu 2 et 29,2 % avaient reçu au moins 3 lignes de traitement. La moitié des patients (53,6 %) avait également reçu un traitement adjuvant (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Traitements antérieurs du cancer du sein des patients inclus (AP)

Variables		Période n°3 AP N=1115	Total AP N=3215
Chirurgie du cancer du sein primitif	Non	269 (24.1%)	647 (20.1%)
	Oui	846 (75.9%)	2568 (79.9%)
Radiothérapie au stade précoce	Non	357 (32%)	916 (28.5%)
	Oui	758 (68%)	2299 (71.5%)
Traitement néo-adjuvant	Non	613 (55%)	1787 (55.6%)
	Oui	502 (45%)	1428 (44.4%)
Traitement adjuvant	Non	536 (48.1%)	1492 (46.4%)
	Oui	579 (51.9%)	1723 (53.6%)
Traitement néo-adjuvant et adjuvant	Non	838 (75.2%)	2475 (77%)
	Oui	277 (24.8%)	740 (23%)
Traitement métastatique : nombre de lignes reçues	1	493 (44.2%)	1191 (37%)
	2	419 (37.6%)	1084 (33.7%)
	3	126 (11.3%)	450 (14%)
	4	44 (3.9%)	247 (7.7%)
	5	17 (1.5%)	123 (3.8%)
	6+	16 (1.4%)	120 (3.7%)

2.3. Conditions d'utilisation du médicament

La durée médiane de suivi des 1998 patients considérés comme exposés au traitement était de 3,3 mois (min : 0 – max : 26,5).

Depuis le début de l'AP, les patients ont reçu un nombre médian de 4 cycles de traitement. Au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de dose a été rapportée chez 1010 patients (50,6 %) (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Exposition au traitement (AP)

Variable(s)		Période n°3 AP N=554	Total AP N=1998
Nombre de cycles reçus	Moyenne ± ET	3.9 ± 3.0	5.5 ± 5.1
	Médiane	3.0	4.0
	Min. ; Max.	1 ; 21	1 ; 37
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nombre de cycles reçus	1	130 (23.5%)	368 (18.4%)
	2	81 (14.6%)	229 (11.5%)
	3	107 (19.3%)	358 (17.9%)
	4	56 (10.1%)	198 (9.9%)
	5	44 (7.9%)	124 (6.2%)
	6	46 (8.3%)	167 (8.4%)
	7	23 (4.2%)	98 (4.9%)
	8	22 (4.0%)	82 (4.1%)
	9	11 (2.0%)	70 (3.5%)
	10	10 (1.8%)	48 (2.4%)
	11	7 (1.3%)	47 (2.4%)
	12	5 (0.9%)	34 (1.7%)
	13	2 (0.4%)	19 (1.0%)
	14	6 (1.1%)	27 (1.4%)
	15	1 (0.2%)	16 (0.8%)
	16	2 (0.4%)	14 (0.7%)
	17	0 (0.0%)	25 (1.3%)
	18	0 (0.0%)	10 (0.5%)
	19	0 (0.0%)	10 (0.5%)
	20	0 (0.0%)	11 (0.6%)
	21	1 (0.2%)	5 (0.3%)
	22	0 (0.0%)	8 (0.4%)
	23	0 (0.0%)	6 (0.3%)
	24	0 (0.0%)	2 (0.1%)
	25	0 (0.0%)	5 (0.3%)
	26	0 (0.0%)	4 (0.2%)
	27	0 (0.0%)	2 (0.1%)
	28	0 (0.0%)	2 (0.1%)
	29	0 (0.0%)	1 (0.1%)
	31	0 (0.0%)	2 (0.1%)
	32	0 (0.0%)	2 (0.1%)

Variable(s)		Période n°3 AP N=554	Total AP N=1998
	35	0 (0.0%)	2 (0.1%)
	36	0 (0.0%)	1 (0.1%)
	37	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Au moins une interruption temporaire ou une modification de dose	Non	36 (6.5%)	169 (8.5%)
	Oui	229 (41.3%)	1010 (50.6%)
	Manquant	289 (52.2%)	819 (41.0%)
Au moins une interruption temporaire	Non	80 (14.4%)	340 (17.0%)
	Oui	189 (34.1%)	862 (43.1%)
	Manquant	285 (51.4%)	796 (39.8%)
Au moins une modification de dose	Non	145 (26.2%)	654 (32.7%)
	Oui	123 (22.2%)	524 (26.2%)
	Manquant	286 (51.6%)	820 (41.0%)

Un arrêt de traitement a été rapporté chez 1553 patients (77,7 %) (dont 1232 pour progression de la maladie et 196 pour décès). La durée médiane de traitement chez ces patients pour lesquels une fiche d'arrêt a été reçue était de 3,1 mois [min : 0 – max : 26,2]. 445 patients (22,3 %) étaient toujours sous traitement ou perdus de vue au data cut-off (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Arrêts de traitement des patients exposés (AP)

Variable(s)		Période n°3 AP N=554	Total AP N=1998
Arrêt de traitement	Non	251 (45.3%)	445 (22.3%)
	Oui	303 (54.7%)	1553 (77.7%)
Arrêt de traitement			
Raison d'arrêt de traitement	Progression de la maladie	234 (77.2%)	1232 (79.3%)
	Décès	45 (14.9%)	196 (12.6%)
	<i>Décès lié à un effet indésirable</i>	0 (0%)	10 (5.1%)
	<i>Décès lié à la progression de la maladie</i>	41 (91.1%)	168 (85.7%)
	<i>Autre</i>	3 (6.7%)	17 (8.7%)
	<i>Manquant</i>	1 (2.2%)	1 (0.5%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement	6 (2.0%)	39 (2.5%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	5 (1.7%)	25 (1.6%)
	Fin de traitement (définie dans le RCP)	1 (0.3%)	13 (0.8%)
	Ne remplit plus les critères d'éligibilité	1 (0.3%)	5 (0.3%)
	Patient perdu de vue	1 (0.3%)	4 (0.3%)
	Autre	6 (2.0%)	25 (1.6%)
	Manquant	4 (1.3%)	14 (0.9%)
Durée de traitement des patients pour lesquels une fiche de fin de traitement a été reçue (mois)	Moyenne ± ET	2.76 ± 2.03	4.20 ± 3.60
	Médiane	2.30	3.10
	Min. ; Max.	0 ; 17.5	0 ; 26.2
	Manquant	0 (0.0%)	3 (0.2%)
Posologie à l'arrêt (mg/kg)	10	188 (62.0%)	998 (64.3%)
	7.5	37 (12.2%)	241 (15.5%)

Variable(s)		Période n°3 AP N=554	Total AP N=1998
	8	29 (9.6%)	111 (7.1%)
	5	13 (4.3%)	61 (4%)
	7	14 (4.6%)	51 (3.9%)
	6	5 (1.7%)	17 (1.1%)
	9	5 (1.7%)	15 (1.0%)
	8.5	3 (1.0%)	11 (0.7%)
	5.5	0 (0.0%)	5 (0.3%)
	Manquant	9 (3.0%)	43 (2.8%)

2.4. Données d'efficacité

L'analyse de l'efficacité tient compte de 2 paramètres :

- Le temps jusqu'à arrêt de traitement
- La survie globale

Il est à noter que les données collectées depuis le début de l'AP doivent être interprétées avec prudence. En effet, dans le contexte d'un AP, s'apparentant à des conditions de vie réelles :

- Il existe un grand nombre de patients sans données de suivi collectées conduisant à de nombreuses données manquantes.
- Pour 22,3 % des patients exposés, l'information de la poursuite ou non du traitement n'est pas connue
- De plus, aucune durée de suivi minimale n'est requise, ce qui induit un nombre élevé de patients avec une courte durée de suivi (temps de suivi médian : 3,3 mois).

Ceci peut conduire à des biais d'analyse et d'interprétation. Des actions permettant de diminuer ces données manquantes et limiter ces biais sont en cours d'évaluation pour l'analyse finale.

2.5. 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 avant chaque cycle jusqu'au 4^{ème} cycle, puis tous les 2 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, de la limitation dans les activités quotidiennes et de la fonction sociale ;
- Amélioration des scores de la fonction physique, de la fonction émotive, de la douleur, de l'insomnie, de la perte d'appétit et des problèmes financiers ;
- Aucune modification notable des scores de la fatigue, des nausées et vomissements, de la dyspnée et de la constipation ;
- Dégradation des scores concernant les diarrhées et la fonction cognitive.

L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par le nombre de patients ayant complété le questionnaire de qualité de vie avant l'initiation du traitement (32,1 %).

2.6. Données nationales de pharmacovigilance

Ces données contiennent les cas reçus dans le cadre de cet accès précoce, ainsi que les données issues d'Eudravigilance dans l'indication de l'accès précoce.

2.6.1. Données collectées pendant la période (du 24 février 2023 au 19 février 2024)

2.6.1.1 Informations générales

Sur cette période, 254 rapports de pharmacovigilance (initiaux et suivi des cas reçus durant la période précédente) reliés au TRODELVY, dont 178 graves, ont été rapportés. Parmi les 178 cas graves, 20 étaient d'évolution fatale.

Ces 254 cas rapportaient 862 effets indésirables (EI), dont 449 attendus et 413 inattendus.

Les effets indésirables les plus rapportés ont été dans les catégories suivantes :

- Dans la catégorie (Classes de systèmes d'organes MedDRA ou SOC) « Affections gastro-intestinales » : 202 EI (23,4 % du total des EI) dont 180 attendus et 22 inattendus. 53/202 EI étaient considérés comme graves, incluant 12 EI inattendus. Parmi les 202 EI de cette SOC, 77 EI attendus de type « diarrhée », 53 attendus de type « nausée » et 20 attendus de type « vomissement » ont été rapportés.
- Dans la catégorie (SOC) « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » : 198 EI (23 % du total des EI) dont 33 attendus et 165 EI inattendus. 61/198 EI étaient considérés comme graves incluant 58 EI inattendus et 137/198 EI étaient considérés comme non graves dont 107 inattendus. Parmi les 198 EI de cette SOC, 25 inattendus de type « progression de la maladie » et 24 attendus de type « fatigue » ont été rapportés.
- Dans la catégorie (SOC) « Affections hématologiques et du système lymphatique » : 181 EI (21 % du total des EI) dont 148 attendus et 33 inattendus. 166/181 EI étaient considérés comme graves incluant 29 EI inattendus et 15/181 EI étaient considérés comme non graves dont 4 inattendus. Parmi les 181 EI de cette SOC, 107 attendus de type « neutropénie » et 19 attendus de type « anémie » ont été rapportés.

2.6.1.2 Modifications de traitement

213 cas incluant un effet indésirable (EI) ayant conduit à une modification de traitement (interruption de traitement, décalage de dose, augmentation ou réduction de dose et arrêt définitif de traitement), ont été rapportés. Un total de 741 EI a été observé parmi ces 213 cas.

Les EI conduisant à un arrêt de traitement les plus rapportés étaient « neutropénie » (n=67), « diarrhée » (n=46) et « asthénie » (n=41). Les EI « diarrhée » et « neutropénie » sont

attendus, et le RCP de Trodelvy mentionne en section 4.2 les recommandations concernant l'interruption du traitement en cas de survenue de ces EI.

2.6.1.3 Décès

Un total de 20 cas de décès a été rapporté dont 4 pour des patients ayant présenté au moins un effet indésirable (EI) relié au traitement. Parmi ces 20 cas :

- 4 cas de décès pour lesquels le ou les EI(s) ont conduit au décès : un cas de décès secondaire à une altération de l'état général (due à la progression de la maladie) chez une patiente ayant reçu une seule injection de TRODELVY, considéré comme lié au TRODELVY par le notificateur ; pour les 3 autres cas, la causalité n'a pas été rapportée par le notificateur (une patiente hospitalisée après 2 jours de traitement, puis décédée d'une raison inconnue, une patiente présentant des diarrhées, une angine agranulocytaire, une insuffisance rénale aiguë et une ischémie mésentérique ayant entraîné le décès par arrêt cardiorespiratoire 11 jours après l'initiation du TRODELVY et une patiente présentant une thrombopénie et une bicytopénie d'évolution fatale, dans un contexte de progression de la maladie). 2 cas sont peu documentés, ce qui limite l'évaluation de la causalité et pour 2 cas des étiologies alternatives étaient rapportées telles qu'une maladie métastatique ou des comorbidités sous-jacentes. Les cas ont été considérés comme liés au TRODELVY par le laboratoire, par mesure conservatrice.
- 6 cas dont le décès est dû à une progression de la maladie
- 9 cas pour lesquels la cause du décès n'a pas été rapportée par le notificateur, mais où le décès est survenu dans un contexte de progression de la maladie pour la plupart d'entre eux
- 1 cas de décès pour lequel l'EI ayant conduit au décès est considéré comme non lié au TRODELVY par le notificateur (décès en lien avec la progression de la maladie selon le notificateur)

2.6.1.4 Situations particulières

Un total de 237 cas décrivant des situations particulières a été rapporté. Ces 237 cas rapportaient 648 situations particulières (un cas peut contenir plusieurs situations particulières).

- 179/239 cas incluaient une utilisation « hors AMM » (utilisation non conforme au RCP de Trodelvy) (un cas peut contenir plusieurs utilisations non conformes au RCP) :
 - 154 utilisations « hors AMM » rapportant des schémas d'administration du TRODELVY non appropriés : nombres de jours entre 2 administrations non conformes aux recommandations du RCP, ou annulation de dose. Les raisons de ces utilisations hors AMM n'étaient pas rapportées, et dans aucun cas il n'est mentionné une prescription intentionnelle du médecin, non conforme aux recommandations du RCP pour raison médicale.
 - 46 réductions de posologie du TRODELVY au cours du traitement, sans précision de la raison.
 - 15 prescriptions hors AMM avec posologie réduite du TRODELVY à l'initiation du traitement.

- 169/239 cas incluait une erreur médicamenteuse :
 - 166 situations particulières pour un schéma d'administration du produit involontairement inapproprié : nombres de jours entre 2 administrations non conformes aux recommandations du RCP, ou un oubli de dose. Les raisons de ces schémas non appropriés étaient soit une raison médicale, soit par convenance de l'hôpital ou du patient, soit pour des contraintes organisationnelles, soit non connues.
 - 1 dysfonctionnement de dispositif (dose non administrée en raison d'un dysfonctionnement du cathéter)
 - 2 sous dosages : 2 cas de réductions de dose en raison d'une commande tardive du produit.

- 24/239 cas incluait un mésusage :
 - 20 oublis de dose intentionnel pour un schéma d'administration du produit inapproprié : nombres de jours entre 2 administrations non conformes aux recommandations du RCP, ou un oubli de dose. Les raisons de ces schémas non appropriés étaient soit une raison médicale, soit par convenance de l'hôpital ou du patient, soit pour des contraintes organisationnelles, soit non connues.
 - 3 mauvaises utilisations du produit intentionnelle avec un schéma d'administration du produit non conforme aux recommandations du RCP
 - 1 non-observance au traitement (1 patient n'a pas adhéré au traitement sans raison fournie – pas d'EI rapporté).

- Autres situations particulières rapportées :
 - 3 inefficacité médicamenteuse
 - 1 exposition maternelle au cours de la grossesse (patiente avec un taux de Bêta-HCG positif lors de la visite du C2J8, mais dont l'échographie pelvienne n'a pas montré de grossesse).

Aucun signal de sécurité concernant TRODELVY n'a été identifié à travers cette revue des situations particulières recueillies sur cette période.

2.6.2. Données collectées depuis le début de cet accès précoce

2.6.2.1 Informations générales

Depuis le début de cet accès précoce, 648 cas reliés au TRODELVY, dont 484 graves, ont été rapportés. Parmi les 484 cas graves, 64 étaient d'évolution fatale.

Ces 648 cas rapportaient 2131 effets indésirables (EI), dont 1124 attendus et 1007 inattendus.

Les effets indésirables les plus rapportés appartenaient aux catégories (SOC) « Affections gastro-intestinales » (497 EI), « Affections hématologiques et du système lymphatique » (488 EI) et « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (456 EI).

2.6.2.2 Modifications de traitement

648 cas incluant un effet indésirable (EI) ayant conduit à une modification de traitement (interruption de traitement, décalage de dose, augmentation ou réduction de dose et arrêt définitif de traitement), ont été rapportés. Un total de 1827 EI a été observé parmi ces 648 cas.

Les EI conduisant à un arrêt de traitement les plus rapportés étaient « neutropénie » (n=140), « diarrhée » (n=125) et « asthénie » (n=99). Les EI « diarrhée » et « neutropénie » sont attendus, et le RCP de Trodelvy mentionne en section 4.2 les recommandations concernant l'interruption du traitement en cas de survenue de ces EI.

2.6.2.3 Situations particulières

Un total de 606 cas décrivant des situations particulières a été rapporté. Ces 606 cas rapportaient 1234 situations particulières.

- 431/606 cas incluaient une utilisation « hors AMM » (utilisation non conforme au RCP de Trodelvy) (un cas peut contenir plusieurs utilisations non conformes au RCP) :
 - 359 utilisations « hors AMM » rapportant des schémas d'administration de TRODELVY non appropriés : nombres de jours entre 2 administrations non conformes aux recommandations du RCP, ou une annulation de dose. Les raisons de ces schémas non appropriés n'étaient pas rapportées.
 - 92 réductions de posologie du TRODELVY au cours du traitement, sans précision de la raison.
 - 62 prescriptions hors AMM avec posologie réduite du TRODELVY à l'initiation du traitement.
- 351/606 cas incluaient une erreur médicamenteuse :
 - 339 situations particulières pour un schéma d'administration du produit inapproprié : nombres de jours entre 2 administrations non conformes aux recommandations du RCP, ou un oubli de dose. Les raisons de ces schémas non appropriés étaient soit une raison médicale, soit par convenance de l'hôpital ou du patient, soit pour des contraintes organisationnelles, soit non connues.
 - 1 dysfonctionnement de dispositif (dose non administrée en raison d'un dysfonctionnement du cathéter)
 - 1 erreur de calcul de dose (réduction de dose suite à l'apparition d'EI pour un cas)
 - 1 administration de dose incorrecte (plusieurs modifications de dosage chez un patient en raison d'arrondis de dose par le médecin)
 - 1 erreur de préparation du produit interceptée (dilution dans une solution à 5% de glucose – produit non administré)
 - 2 erreurs médicamenteuses (réduction de dose de 20% au lieu de 25% pour l'un et non erreur non précisée pour l'autre).
 - 2 erreurs de préparation du produit interceptée (dilution dans une solution à 5% de glucose – produit non administré)
 - 1 erreur de stockage du produit (excursion de température – produit administré sans survenue d'EI)
 - 1 produit reçu par un mauvais patient (un patient a reçu les flacons attribués à un autre patient)
 - 2 sous dosages : 2 cas de réductions de dose en raison d'une commande tardive du produit.
- 57/606 cas incluaient un mésusage :
 - 49 oublis de dose intentionnels pour un schéma d'administration du produit inapproprié : nombres de jours entre 2 administrations non conformes aux recommandations du RCP, ou un oubli de dose. Les raisons de ces schémas non appropriés étaient soit une raison médicale, soit par convenance de l'hôpital ou du patient, soit pour des contraintes organisationnelles, soit non connues

- 7 mauvaises utilisations du produit intentionnelles avec un schéma d'administration non conforme aux recommandations du RCP
 - 1 non-observance au traitement (1 patient n'a pas adhéré au traitement sans raison fournie – pas d'EI rapporté).
- Autres situations particulières rapportées :
 - 1 surdosage (erreur de poids dans le logiciel)
 - 11 inefficacités médicamenteuses / 1 cas de résistance médicamenteuse
 - 1 exposition maternelle au cours de la grossesse (patiente avec un taux de Bêta-HCG positif lors de la visite du C2J8, mais dont l'échographie pelvienne n'a pas montré de grossesse).

Aucun nouveau signal de sécurité concernant le TRODELVY n'a été identifié à travers cette revue des données de sécurité recueillies depuis le début de cet accès précoce.

3- Conclusion

Ce résumé couvre les données collectées sur la troisième période de cet AP allant du 24 février 2023 jusqu'au 19 février 2024. Les données cumulées depuis le début de l'AP sont également présentées.

Au cours de cette seconde période, 1425 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 1115 patients ont été inclus dans cet AP au regard des critères d'éligibilité du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD). Dans cette analyse, seuls 554 des 1115 patients (49,7 %) ont été considérés comme exposés au traitement (confirmation d'administration de traitement reçue via des fiches d'initiation et/ou de suivi).

Depuis le début de l'AP, 3878 DAT ont été reçues et 3260 patients ont été inclus dans cet AP. Parmi ces patients inclus, 45 provenaient de l'AC et 3215 ont été directement inclus dans l'AP. Dans cette analyse, 1998 des 3215 patients (62,1 %) ont été considérés comme exposés au traitement (confirmation d'administration de traitement reçue via les fiches d'initiation et/ou de suivi).

L'âge médian des 3215 patients directement inclus dans l'AP était de 58 ans. 91,6 % avaient un score ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 1,1 an (min : 0 – max : 19,9). Parmi eux, 13,8 % présentaient des métastases cérébrales. Tous les patients inclus avaient reçu au moins 2 traitements systémiques dont au moins 1 au stade avancé de la maladie avant de recevoir TRODELVY, 37 % des patients avaient reçu 1 ligne de traitement au stade métastatique, 33,7 % en avaient reçu 2 et 29,2 % avaient reçu au moins 3 lignes de traitements.

Selon les données collectées, les 1998 patients considérés comme exposés au traitement ont reçu un nombre médian de 4 cycles de traitement. La durée médiane de suivi était de 3,3 mois (min : 0 – max : 26,5). Au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de dose a été rapportée chez 1010 patients (50,6 %). Un arrêt de traitement a été rapporté chez 1553 patients (77,7%) (dont 1232 pour progression de la maladie et 196 pour décès) et 445 patients (22,3 %) étaient toujours sous traitement ou perdus de vue.

Concernant l'analyse des données d'efficacité, il est à noter que les données collectées depuis le début de l'AP doivent être interprétées avec prudence. En effet, dans le contexte d'un AP, s'apparentant à des conditions de vie réelles, il existe un grand nombre de patients sans données de suivi collectées conduisant à de nombreuses données manquantes. De plus, pour 22,3 % des patients exposés, l'information de la poursuite ou non du traitement n'est pas connue. Et aucune durée de suivi minimale n'est requise, ce qui induit un nombre élevé de patients avec une courte durée de suivi (temps de suivi médian : 3,3 mois). Ceci peut conduire à des biais d'analyse et d'interprétation.

Concernant l'analyse des données de qualité de vie, après une durée médiane de suivi de 3,3 mois, aucune dégradation du score de santé globale n'a été observée chez les patients ayant reçu le TRODELVY. Quelques améliorations de la qualité de vie ont été notées au cours du suivi, notamment sur les scores des fonctions physique et émotive ainsi que sur les scores de symptômes suivants : la douleur, l'insomnie, la perte d'appétit et les problèmes financiers. L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par le nombre de patients ayant complété un questionnaire de qualité de vie avant l'initiation du traitement (32,1 %).

Concernant les données de pharmacovigilance recueillies, sur la période, 254 rapports de pharmacovigilance (initiaux et de suivi des cas reçus durant la période précédente) incluant 862 effets indésirables ont été rapportés (449 attendus et 413 inattendus). Parmi ces 254 rapports, 178 étaient considérés comme graves (dont 20 d'évolution fatale). Les EI les plus rapportés étaient des affections gastrointestinales, des affections hématologiques et des troubles généraux. Parmi les 20 cas d'évolution fatale, 4 rapportaient des effets indésirables ayant conduit au décès. Les EI ont été considérés comme liés au TRODELVY par le notificateur pour 1 cas. Pour les 3 autres cas, la causalité n'a pas été rapportée par le notificateur et des causes alternatives étaient présentes ; les cas ont été considérés comme liés au traitement par le laboratoire, par mesure conservatrice.

Depuis le début de l'AP (2 novembre 2021) : 648 cas de pharmacovigilance incluant 2131 effets indésirables ont été rapportés (1124 attendus et 1007 inattendus). Parmi ces 648 cas, 484 étaient considérés comme graves (dont 64 d'évolution fatale).

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP. Les données collectées et analysées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du TRODELVY.

Le rapport bénéfice/risque de TRODELVY dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé » reste donc inchangé.