
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce - ENHERTU®

(Trastuzumab déruxtécán)

Rapport n°2 – Période du 28 juin 2023 au 28 mai 2024

1- Introduction

Le 27 octobre 2022, la Haute Autorité de Santé a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament ENHERTU® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab déruxtécán) dans l'indication :

« En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), non résécable ou métastatique, qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante. Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ».

L'accès précoce a débuté le 09 novembre 2022 et le premier patient a été inclus le même jour.

Le 23 janvier 2023, ENHERTU® a obtenu une AMM centralisée dans l'indication suivante:

« en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante ».

L'accès précoce (autorisée le 27 octobre 2022) a été prolongée sans modification suite à l'obtention de cette AMM.

Le présent rapport est le second de l'AAP couvre les données collectées selon le PUT-RD :

- du 28 juin 2023 au 28 mai 2024 (données cliniques) / 27 mai 2024 (données de pharmacovigilance),
- du 09 novembre 2022 (date de première inclusion) au 28 mai 2024 (données cliniques) / 27 mai 2024 (données de pharmacovigilance).

Le PUT-RD a été mis à jour le 12/06/2023. Cette nouvelle version du PUT-RD est utilisée depuis le 30/10/2023 (délai d'échange avec la HAS puis intégration dans l'eCRF) et a mis à jour les données collectées (certaines données ne sont plus collectées et d'autres sont collectées uniquement dans la nouvelle version du PUT-RD).

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

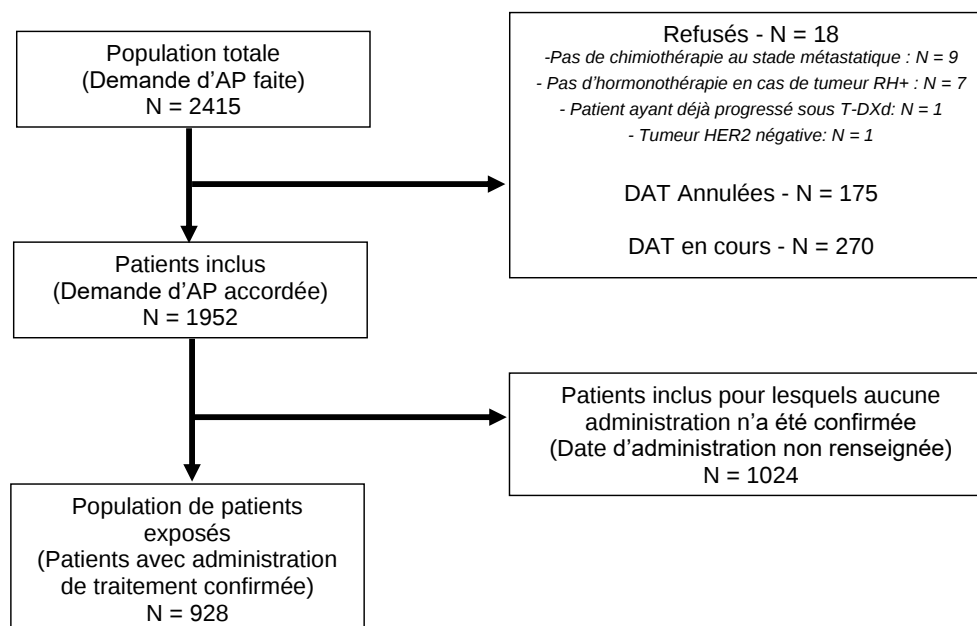
Suivi des patients

Période du rapport (28/06/2023 – 28/05/2024)

Au cours de la période, 2415 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 1952 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 928 patients (patients exposés), soit 47,5 % des patients inclus.

La répartition des patients est présentée dans la **Figure 1**.

Figure 1 : Disposition des patients (Période)



DAT : demande d'accès au traitement

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

Tableau 1 : Détail des fiches reçues (Période)

Fiches	N=1952
Fiche de demande d'accès au traitement	1952 (100.0%)
Fiche d'initiation de traitement	938 (48.1%)*
Fiche de suivi : Cycle 2	815 (41.8%)
Fiche de suivi : Cycle 3	711 (36.4%)
Fiche de suivi : Cycle 6	359 (18.4%)
Fiche de suivi : Cycle 9	166 (8.5%)
Fiche de suivi : Cycle 12	52 (2.7%)
Fiche de suivi : Cycle 15	7 (0.4%)
Fiche de suivi : Cycle 18	1 (0.1%)
Follow-up form Cycle 21	1 (0.1%)
Fiche de suivi : Cycle 24	1 (0.1%)
Fiche d'arrêt définitif de traitement	338 (17.3%) avec : 305 chez les patients exposés et 33 chez les patients non exposés.

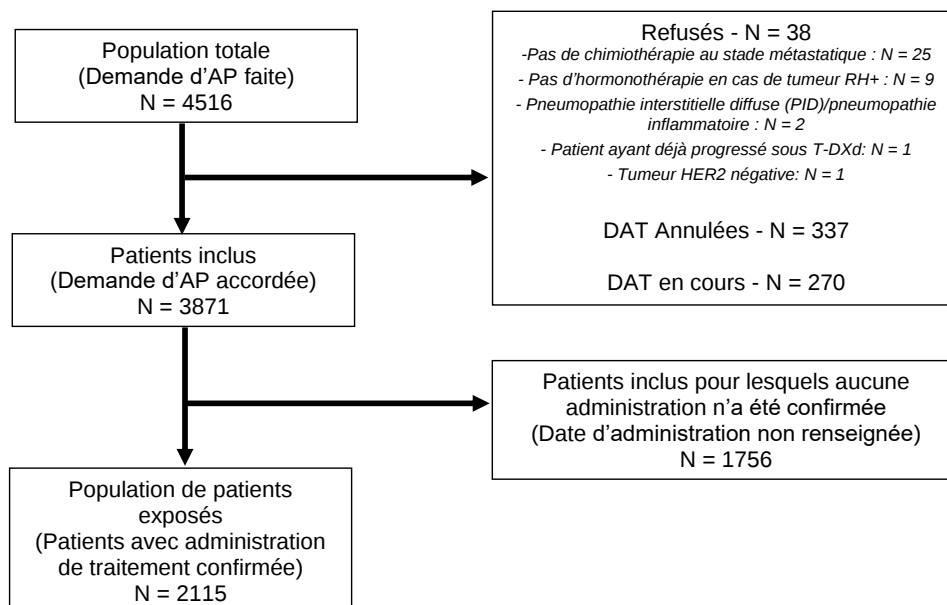
**La différence entre le nombre de fiches d'initiation reçues (N = 938) et le nombre de patients exposés (N=928) s'explique par 11 patients avec une fiche d'initiation complétée sans confirmation de traitement et un patient pour lequel l'administration a été confirmée dans une fiche de suivi et non dans une fiche d'initiation.*

Période cumulée (09 novembre 2022 au 28 mai 2024)

Depuis le début de l'AAP, 4516 DAT ont été reçues et 3871 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 2115 patients (patients exposés), soit 54,6 % des patients inclus.

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

Figure 2 : Disposition des patients (Cumul)



DAT : demande d'accès au traitement

Le nombre de fiches d'initiation et de suivi reçues depuis le début de l'AAP est détaillé dans le **Tableau 2**.

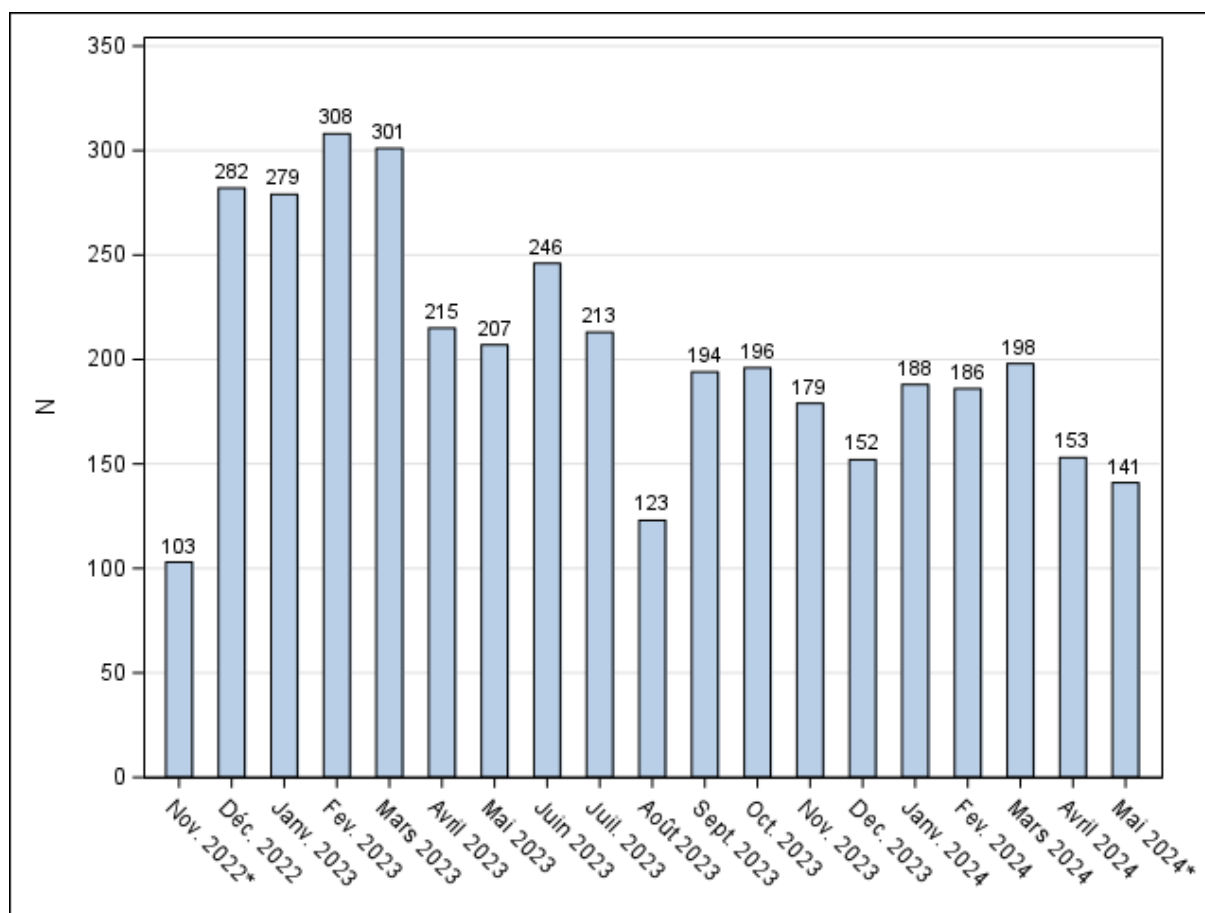
Tableau 2 : Détail des fiches reçues (Cumul)

Fiches	N=3871
Fiche de demande d'accès au traitement	3871 (100.0%)
Fiche d'initiation de traitement	2143 (55.4%) *
Fiche de suivi : Cycle 2	1870 (48.3%)
Fiche de suivi : Cycle 3	1675 (43.3%)
Fiche de suivi : Cycle 6	1032 (26.7%)
Fiche de suivi : Cycle 9	635 (16.4%)
Fiche de suivi : Cycle 12	376 (9.7%)
Fiche de suivi : Cycle 15	204 (5.3%)
Fiche de suivi : Cycle 18	103 (2.7%)
Follow-up form Cycle 21	38 (1.0%)
Fiche de suivi : Cycle 24	6 (0.2%)
Fiche de suivi : Cycle 27	1 (0.0%)
Fiche d'arrêt définitif de traitement	1235 (31.9%) avec : 1135 chez les patients exposés et 100 chez les patients non exposés.

**La différence entre le nombre de fiches d'initiation reçues (N = 2143) et le nombre de patients exposés (N=2115) s'explique par 29 patients avec une fiche d'initiation complétée sans confirmation de traitement et un patient pour lequel l'administration a été confirmée dans une fiche de suivi et non dans une fiche d'initiation.*

Les inclusions mensuelles sont présentées dans la **Figure 3**.

Figure 3 : Inclusions mensuelles des patients inclus depuis le début de l'AAP



Le mois de novembre 2022 et de mai 2024 sont incomplets car l'AAP a débuté le 09/11/2022 et le recueil de données pour cette seconde période s'est terminé le 28/05/2024.

La durée médiane de suivi des 2115 patients exposés était de 3,5 mois (min : 0 – max 17,8).

Caractéristiques générales des patients

Tableau 3: Caractéristiques générales des patients inclus

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variable(s)		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
Age (ans)	N	1634	318	1952	3233	638	3871
	Moyenne ± ET	62.1 ± 11.7	59.5 ± 12.7	61.7 ± 11.9	61.5 ± 11.6	59.0 ± 12.7	61.1 ± 11.8
	Médiane	62.0	59.0	62.0	62.0	59.0	61.0
	Min. ; Max.	26 ; 91	24 ; 91	24 ; 91	26 ; 93	24 ; 91	24 ; 93
	Manquant	0	0	0	0	0	0
Sexe	Manquant	0	0	0	3	0	3
	Femme	1605 (98.2%)	314 (98.7%)	1919 (98.3%)	3175 (98.3%)	634 (99.4%)	3809 (98.5%)
	Homme	29 (1.8%)	4 (1.3%)	33 (1.7%)	55 (1.7%)	4 (0.6%)	59 (1.5%)
Poids (kg)	N	1632	318	1950	3231	638	3869
	Moyenne ± ET	66.4 ± 15.3	67.1 ± 16.4	66.5 ± 15.5	66.2 ± 15.0	66.5 ± 15.5	66.2 ± 15.1
	Médiane	64.0	64.0	64.0	64.0	64.0	64.0
	Min. ; Max.	35 ; 142	37 ; 127	35 ; 142	35 ; 155	37 ; 129	35 ; 155
	Manquant	2	0	2	2	0	2

Caractéristiques de la maladie

Tableau 4 : Diagnostic initial du cancer du sein des patients inclus

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variable(s)		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
Ancienneté du diagnostic initial (années)	N	1633	318	1951	3231	638	3869
	Moyenne ± ET	9.72 ± 7.30	5.29 ± 5.46	9.00 ± 7.22	9.69 ± 7.03	5.83 ± 5.60	9.06 ± 6.96
	Médiane	7.70	3.25	7.00	7.80	3.90	7.20
	Min. ; Max.	0.5 ; 47.6	0.3 ; 33.7	0.3 ; 47.6	0.4 ; 47.6	0.2 ; 33.7	0.2 ; 47.6
	Manquant	1	0	1	2	0	2
Statut métastatique au diagnostic							
M	Manquant	1	1	2	2	1	3
	Non disponible dans le centre	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0%)	0 (0%)	1 (0%)
	M0	1143 (70%)	228 (71.9%)	1371 (70.3%)	2306 (71.4%)	484 (76%)	2790 (72.1%)
	M1	488 (29.9%)	89 (28.1%)	577 (29.6%)	921 (28.5%)	153 (24%)	1074 (27.8%)
	MX	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	3 (0.1%)	0 (0%)	3 (0.1%)
Type de cancer							
Manquant		17	1	18	29	4	33
TNBC		10 (0.6%)	224 (70.7%)	234 (12.1%)	17 (0.5%)	431 (68%)	448 (11.7%)
HR+ HER2-		1607 (99.4%)	93 (29.3%)	1700 (87.9%)	3187 (99.5%)	203 (32%)	3390 (88.3%)

Tableau 5: Stade avancé du cancer du sein – Patients inclus

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variables		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
Statut HER2							
IHC/ISH	IHC 1+ / ISH négatif ou NR	916 (56.1%)	171 (53.8%)	1087 (55.7%)	1769 (54.7%)	332 (52.0%)	2101 (54.3%)
	IHC 2+ / ISH positif*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	1 (0%)
	IHC 2+ / ISH négatif	717 (43.9%)	147 (46.2%)	864 (44.3%)	1460 (45.2%)	305 (47.8%)	1765 (45.6%)
	IHC 2+ / ISH NR**	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0%)	4 (0.1%)
Expression des récepteurs hormonaux							
Négatif		0 (0%)	318 (100%)	318 (16.3%)	0 (0%)	638 (100%)	638 (16.5%)
Positif		1634 (100%)	0 (0%)	1634 (83.7%)	3233 (100%)	0 (0%)	3233 (83.5%)
Statut actuel de la tumeur							
Association non résécable/métastatique	Non résécable uniquement	0 (0%)	2 (0.6%)	2 (0.1%)	1 (0%)	4 (0.6%)	5 (0.1%)
	Métastatique uniquement	533 (32.6%)	98 (30.8%)	631 (32.3%)	1037 (32.1%)	190 (29.8%)	1227 (31.7%)
	Non résécable et métastatique	1101 (67.4%)	218 (68.6%)	1319 (67.6%)	2195 (67.9%)	444 (69.6%)	2639 (68.2%)
Nombre de sites métastatiques							
1		269 (16.5%)	63 (19.9%)	332 (17%)	567 (17.5%)	103 (16.2%)	670 (17.3%)
2		527 (32.3%)	84 (26.6%)	611 (31.3%)	1008 (31.2%)	164 (25.9%)	1172 (30.3%)
3		454 (27.8%)	91 (28.8%)	545 (27.9%)	874 (27%)	178 (28.1%)	1052 (27.2%)
4		245 (15%)	49 (15.5%)	294 (15.1%)	477 (14.8%)	115 (18.1%)	592 (15.3%)
> 5		139 (8.5%)	29 (9.1%)	168 (8.6%)	306 (9.5%)	74 (11.6%)	380 (9.8%)
Sites métastatiques les plus fréquents (> 5 % dans la population)	Os	1319 (80.7%)	186 (58.9%)	1505 (77.2%)	2611 (80.8%)	373 (58.8%)	2984 (77.2%)
	Foie	900 (55.1%)	120 (38.0%)	1020 (52.3%)	1843 (57.0%)	237 (37.4%)	2080 (53.8%)
	Ganglions lymphatiques	756 (46.3%)	206 (65.2%)	962 (49.3%)	1445 (44.7%)	430 (67.8%)	1875 (48.5%)

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variables		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
totale en période cumulée)	Poumon	461 (28.2%)	116 (36.7%)	577 (29.6%)	874 (27.0%)	241 (38.0%)	1115 (28.8%)
	SNC	154 (9.4%)	58 (18.4%)	212 (10.9%)	335 (10.4%)	114 (18.0%)	449 (11.6%)
	Cutanée/Sous- cutanée	104 (6.4%)	43 (13.6%)	147 (7.5%)	214 (6.6%)	106 (16.7%)	320 (8.3%)
	Péritoine	124 (7.6%)	11 (3.5%)	135 (6.9%)	241 (7.5%)	23 (3.6%)	264 (6.8%)
	Plèvre	106 (6.5%)	12 (3.8%)	118 (6.1%)	208 (6.4%)	41 (6.5%)	249 (6.4%)
Patients avec uniquement des métastases osseuse		187 (11.4%)	23 (7.3%)	210 (10.8%)	373 (11.5%)	29 (4.6%)	402 (10.4%)
Ancienneté de la maladie métastatique							
Ancienneté de la maladie métastatique (années)	N	1632	316	1948	3218	634	3852
	Moyenne ± ET	4.29 ± 3.17	2.02 ± 2.04	3.92 ± 3.13	4.38 ± 3.03	2.24 ± 2.10	4.03 ± 3.00
	Médiane	3.50	1.50	3.10	3.70	1.70	3.30
	Min. ; Max.	0.1 ; 39.8	0 ; 19.1	0 ; 39.8	0.1 ; 39.8	0 ; 19.2	0 ; 39.8
	Manquant	2	0	2	14	0	14
Statut clinique							
ECOG	Manquant	1	0	1	1	0	1
	0	521 (31.9%)	99 (31.1%)	620 (31.8%)	1024 (31.7%)	196 (30.7%)	1220 (31.5%)
	1	955 (58.5%)	184 (57.9%)	1139 (58.4%)	1909 (59.1%)	371 (58.2%)	2280 (58.9%)
	2	153 (9.4%)	34 (10.7%)	187 (9.6%)	293 (9.1%)	66 (10.3%)	359 (9.3%)
	3	3 (0.2%)	1 (0.3%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	5 (0.8%)	10 (0.3%)
	4	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0%)	0 (0%)	1 (0%)

NR : Non réalisé

* Un patient avec un statut IHC 2+ et un score ISH positif a été inclus dans l'AAP car elle avait bénéficié d'un don compassionnel. Le statut HER2 était faible en 2014 et en 2018 sur une biopsie ganglionnaire. Des microbiopsies du foie ont montré un statut HER2+ en 2022 donc le statut global de la maladie se situait entre HER2+ et HER2 faible. Comme un don compassionnel avait été accordé au patient, celui-ci a été inclus dans l'AP.

****4 patients avec un statut IHC2+ et un score ISH inconnu ont été inclus dans l'AAP pour les raisons suivantes :**

- La biopsie n'était pas assez conséquente pour permettre l'obtention d'un score ISH (2 patients).
- L'hybridation in situ argentique et l'hybridation in situ en fluorescence n'ont pas permis d'obtenir de score ISH probablement, selon le médecin, à cause d'une décalcification chez le patient (1 patient).
- Le score ISH n'a pas été demandé car il y avait moins de 10 cellules restantes après l'analyse de la biopsie.

Tableau 6: Traitements antérieurs du cancer du sein chez les patients inclus

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variables		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
Chirurgie							
Stade précoce	Non	492 (30.1%)	95 (29.9%)	587 (30.1%)	940 (29.1%)	163 (25.5%)	1103 (28.5%)
	Oui	1142 (69.9%)	223 (70.1%)	1365 (69.9%)	2293 (70.9%)	475 (74.5%)	2768 (71.5%)
Stade métastatique	Non	1432 (87.6%)	285 (89.6%)	1717 (88%)	2791 (86.3%)	561 (87.9%)	3352 (86.6%)
	Oui	202 (12.4%)	33 (10.4%)	235 (12%)	442 (13.7%)	77 (12.1%)	519 (13.4%)
Traitement néoadjuvant							
Traitement néoadjuvant	Non	1409 (86.2%)	183 (57.5%)	1592 (81.6%)	2729 (84.4%)	376 (58.9%)	3105 (80.2%)
	Oui	225 (13.8%)	135 (42.5%)	360 (18.4%)	504 (15.6%)	262 (41.1%)	766 (19.8%)
Traitement adjuvant							
Traitement adjuvant	Non	646 (39.5%)	156 (49.1%)	802 (41.1%)	1260 (39%)	291 (45.6%)	1551 (40.1%)
	Oui	988 (60.5%)	162 (50.9%)	1150 (58.9%)	1973 (61%)	347 (54.4%)	2320 (59.9%)
Traitements métastatiques							
Nombre de lignes de traitement métastatique reçus							
Nombre de lignes de traitement métastatique reçus	Aucune*	3 (0.2%)	11 (3.5%)	14 (0.7%)	4 (0.1%)	15 (2.4%)	19 (0.5%)
	1	20 (1.2%)	75 (23.6%)	95 (4.9%)	34 (1.1%)	111 (17.4%)	145 (3.7%)
	2	345 (21.1%)	75 (23.6%)	420 (21.5%)	538 (16.6%)	153 (24%)	691 (17.9%)
	≥ 3	1266 (77.5%)	157 (49.4%)	1423 (72.9%)	2657 (82.2%)	359 (56.3%)	3016 (77.9%)

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variables		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
* Les patients sans 1ère ligne de traitement métastatique sont soit des patients en rechute précoce (apparition des métastases pendant ou dans les 6 mois suivant le dernier traitement adjuvant), soit ayant reçu 2 lignes mais dont 1ère ligne a été supprimée dans la fiche de demande d'accès au traitement.							

Tableau 7: Traitements métastatiques antérieurs (lignes ≥ 4) – Patients inclus avec une date de DAT ≥ 30/10/2023

		Période cumulée N patients avec date de DAT ≥ 30/10/2023 =1170		
		HR + (N patients avec date de DAT ≥ 30/10/2023 =986)	HR – N patients avec date de DAT ≥ 30/10/2023 =184)	Total N patients avec date de DAT ≥ 30/10/2023 =1170)
Nombre de lignes métastatiques antérieures	4	185 (18.8%)	28 (15.2%)	213 (18.2%)
	5	132 (13.4%)	5 (2.7%)	137 (11.7%)
	≥ 6	127 (12.9%)	5 (2.7%)	132 (11.3%)

Tableau 8: Traitements antérieurs du cancer du sein – Dernier traitement néoadjuvant – Patients inclus

		Période n°2			Période cumulée		
Variable(s)	N patients précédemment traité par traitement néoadjuvant	HR + (N=225)	HR – (N=135)	Total (N=360)	HR + (N=504)	HR – (N=262)	Total (N=766)
Hormonothérapie	Non	213 (94.7%)	134 (99.3%)	347 (96.4%)	480 (95.2%)	261 (99.6%)	741 (96.7%)
	Oui	12 (5.3%)	1 (0.7%)	13 (3.6%)	24 (4.8%)	1 (0.4%)	25 (3.3%)
Chimiothérapie	Non	11 (4.9%)	3 (2.2%)	14 (3.9%)	20 (4%)	3 (1.1%)	23 (3%)
	Oui	214 (95.1%)	132 (97.8%)	346 (96.1%)	484 (96%)	259 (98.9%)	743 (97%)

Description des molécules les plus administrées (> 10 % dans la population totale) Un patient peut avoir reçu une combinaison de plusieurs traitements.						
Cyclophosphamide	187 (83.1%)	115 (85.2%)	302 (83.9%)	425 (84.3%)	228 (87.0%)	653 (85.2%)
Epirubicine	181 (80.4%)	97 (71.9%)	278 (77.2%)	407 (80.8%)	191 (72.9%)	598 (78.1%)
Paclitaxel	85 (37.8%)	105 (77.8%)	190 (52.8%)	195 (38.7%)	184 (70.2%)	379 (49.5%)
Docétaxel	105 (46.7%)	21 (15.6%)	126 (35.0%)	246 (48.8%)	58 (22.1%)	304 (39.7%)
Doxorubicine	28 (12.4%)	23 (17.0%)	51 (14.2%)	63 (12.5%)	51 (19.5%)	114 (14.9%)

Tableau 9: Traitements antérieurs du cancer du sein – Dernier traitement adjuvant – Patients inclus

Variable(s)	N patients précédemment traité par traitement adjuvant	Reporting period			Cumulative period		
		HR + (N=988)	HR – (N=162)	Total (N=1150)	HR + (N=1973)	HR – (N=347)	Total (N=2320)
Hormonothérapie	Non	417 (42.2%)	119 (73.5%)	536 (46.6%)	854 (43.3%)	260 (74.9%)	1114 (48%)
	Oui	571 (57.8%)	43 (26.5%)	614 (53.4%)	1119 (56.7%)	87 (25.1%)	1206 (52%)
Chimiothérapie	Non	364 (36.8%)	90 (55.6%)	454 (39.5%)	718 (36.4%)	168 (48.4%)	886 (38.2%)
	Oui	624 (63.2%)	72 (44.4%)	696 (60.5%)	1255 (63.6%)	179 (51.6%)	1434 (61.8%)
Description des molécules les plus administrées (> 10 % dans la population totale) Un patient peut avoir reçu une combinaison de plusieurs traitements.							
Cyclophosphamide		576 (58.3%)	61 (37.7%)	637 (55.4%)	1150 (58.3%)	154 (44.4%)	1304 (56.2%)
Epirubicine		516 (52.2%)	58 (35.8%)	574 (50.0%)	1042 (52.8%)	137 (39.5%)	1179 (50.8%)
Docétaxel		300 (30.4%)	27 (16.7%)	327 (28.4%)	644 (32.6%)	71 (20.5%)	715 (30.8%)
Anti-aromatase		324 (32.8%)	32 (19.8%)	356 (31.0%)	633 (32.1%)	62 (17.9%)	695 (30.0%)
Tamoxifène		286 (28.9%)	16 (9.9%)	302 (26.3%)	569 (28.8%)	35 (10.1%)	604 (26.0%)
Paclitaxel		206 (20.9%)	32 (19.8%)	238 (20.7%)	370 (18.8%)	80 (23.1%)	450 (19.4%)

Tableau 10: Traitement de la 1ère ligne métastatique – Patients inclus

Variable(s)		Reporting period			Cumulative period		
		HR + (N=1631)	HR – (N=307)	Total (N=1938)	HR + (N=3229)	HR – (N=623)	Total (N=3852)
Hormonothérapie	Non	325 (19.9%)	284 (92.5%)	609 (31.4%)	715 (22.1%)	567 (91%)	1282 (33.3%)
	Oui	1306 (80.1%)	23 (7.5%)	1329 (68.6%)	2514 (77.9%)	56 (9%)	2570 (66.7%)
Chimiothérapie	Non	1241 (76.1%)	37 (12.1%)	1278 (65.9%)	2406 (74.5%)	85 (13.6%)	2491 (64.7%)
	Oui	390 (23.9%)	270 (87.9%)	660 (34.1%)	823 (25.5%)	538 (86.4%)	1361 (35.3%)
Description des molécules les plus administrées (> 10 % dans la population totale) Un patient peut avoir reçu une combinaison de plusieurs traitements.							
Anti CDK4/6		1038 (63.6%)	16 (5.2%)	1054 (54.4%)	1929 (59.7%)	39 (6.3%)	1968 (51.1%)
Anti-aromatase		898 (55.1%)	16 (5.2%)	914 (47.2%)	1718 (53.2%)	43 (6.9%)	1761 (45.7%)
Paclitaxel		241 (14.8%)	153 (49.8%)	394 (20.3%)	501 (15.5%)	304 (48.8%)	805 (20.9%)
Fulvestrant		363 (22.3%)	7 (2.3%)	370 (19.1%)	721 (22.3%)	13 (2.1%)	734 (19.1%)
Agoniste LH-RH		208 (12.8%)	5 (1.6%)	213 (11.0%)	422 (13.1%)	13 (2.1%)	435 (11.3%)

Tableau 11 : Traitement de la 2^{ème} ligne métastatique – Patients inclus

Variable(s)		Reporting period			Cumulative period		
		HR + (N=1611)	HR – (N=232)	Total (N=1843)	HR + (N=3195)	HR – (N=512)	Total (N=3707)
Hormonothérapie	Non	722 (44.8%)	220 (94.8%)	942 (51.1%)	1469 (46%)	481 (93.9%)	1950 (52.6%)
	Oui	889 (55.2%)	12 (5.2%)	901 (48.9%)	1726 (54%)	31 (6.1%)	1757 (47.4%)
Chimiothérapie	Non	914 (56.7%)	95 (40.9%)	1009 (54.7%)	1778 (55.6%)	208 (40.6%)	1986 (53.6%)
	Oui	697 (43.3%)	137 (59.1%)	834 (45.3%)	1417 (44.4%)	304 (59.4%)	1721 (46.4%)

		Reporting period			Cumulative period		
Variable(s)		HR + (N=1611)	HR – (N=232)	Total (N=1843)	HR + (N=3195)	HR – (N=512)	Total (N=3707)
Description des molécules les plus administrées (> 4 % dans la population totale) Un patient peut avoir reçu une combinaison de plusieurs traitements.							
Fulvestrant		474 (29.4%)	6 (2.6%)	480 (26.0%)	898 (28.1%)	13 (2.5%)	911 (24.6%)
Capecitabine		368 (22.9%)	56 (24.1%)	424 (23.0%)	748 (23.4%)	121 (23.7%)	869 (23.5%)
Antiaromatase		390 (24.2%)	5 (2.2%)	395 (21.4%)	776 (24.3%)	15 (2.9%)	791 (21.3%)
CDK4/6 inhibitor		373 (23.2%)	5 (2.2%)	378 (20.5%)	752 (23.5%)	15 (2.9%)	767 (20.7%)
Everolimus		286 (17.8%)	4 (1.7%)	290 (15.7%)	534 (16.7%)	9 (1.8%)	543 (14.6%)
Paclitaxel		243 (15.1%)	20 (8.6%)	263 (14.3%)	465 (14.6%)	49 (9.6%)	514 (13.9%)
LH-RH agonist		84 (5.2%)	2 (0.9%)	86 (4.7%)	163 (5.1%)	5 (1.0%)	168 (4.5%)
Sacituzumab govitecan		1 (0.1%)	75 (32.3%)	76 (4.1%)	2 (0.1%)	148 (28.9%)	150 (4.0%)

Tableau 12 : Traitement de la 3^{ème} ligne métastatique – Patients inclus

Variable(s)		Reporting period			Cumulative period		
		HR + (N=1266)	HR – (N=157)	Total (N=1423)	HR + (N=2657)	HR – (N=359)	Total (N=3016)
Hormonothérapie	Non	892 (70.5%)	150 (95.5%)	1042 (73.2%)	1871 (70.4%)	338 (94.2%)	2209 (73.2%)
	Oui	374 (29.5%)	7 (4.5%)	381 (26.8%)	786 (29.6%)	21 (5.8%)	807 (26.8%)
Chimiothérapie	Non	406 (32.1%)	68 (43.3%)	474 (33.3%)	844 (31.8%)	158 (44%)	1002 (33.2%)
	Oui	860 (67.9%)	89 (56.7%)	949 (66.7%)	1813 (68.2%)	201 (56%)	2014 (66.8%)
Description des molécules les plus administrées (> 4 % dans la population totale) Un patient peut avoir reçu une combinaison de plusieurs traitements.							
Capécitabine		401 (31.7%)	26 (16.6%)	427 (30.0%)	787 (29.6%)	61 (17.0%)	848 (28.1%)
Paclitaxel		265 (21.0%)	7 (4.5%)	272 (19.1%)	553 (20.8%)	16 (4.5%)	569 (18.9%)
Fulvestrant		190 (15.0%)	2 (1.3%)	192 (13.5%)	388 (14.6%)	10 (2.8%)	398 (13.2%)

Variable(s)		Reporting period			Cumulative period		
		HR + (N=1266)	HR – (N157)	Total (N=1423)	HR + (N=2657)	HR – (N=359)	Total (N=3016)
Anti-aromatase		165 (13.1%)	5 (3.2%)	170 (11.9%)	363 (13.7%)	11 (3.1%)	374 (12.4%)
Anti CDK4/6		167 (13.2%)	5 (3.2%)	172 (12.1%)	347 (13.1%)	14 (3.9%)	361 (12.0%)
Everolimus		134 (10.6%)	1 (0.6%)	135 (9.5%)	279 (10.5%)	5 (1.4%)	284 (9.4%)
Eribuline		57 (4.5%)	33 (21.0%)	90 (6.3%)	164 (6.2%)	71 (19.9%)	235 (7.8%)
Cyclophosphamide		63 (5.0%)	6 (3.8%)	69 (4.9%)	148 (5.6%)	71 (19.8%)	162 (5.4%)
Epirubicine		57 (4.5%)	6 (3.8%)	63 (4.4%)	129 (4.9%)	11 (3.1%)	140 (4.6%)
Sacituzumab govitecan		3 (0.2%)	53 (33.8%)	55 (3.9%)	4 (0.2%)	108 (30.1%)	111 (3.7%)

Tableau 13 : Comorbidités des patients inclus

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variables		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
Au moins une comorbidité significative	Oui	459 (28.1%)	88 (27.7%)	547 (28%)	812 (25.1%)	167 (26.2%)	979 (25.3%)
	Non	1175 (71.9%)	230 (72.3%)	1405 (7.0%)	2421 (74.9%)	471 (73.8%)	2892 (74.7%)
Classes de comorbidités les plus fréquemment rapportées (> 5% des patients inclus)							
Affections vasculaires							
Patients avec affections vasculaires		205 (12.5%)	36 (11.3%)	241 (12.3%)	331 (10.2%)	66 (10.3%)	397 (10.3%)
Affections vasculaires les plus fréquentes : Hypertension		181 (11.1%)	32 (10.1%)	213 (10.9%)	293 (9.1%)	59 (9.2%)	352 (9.1%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
Patients avec troubles du métabolisme et de la nutrition		121 (7.4%)	28 (8.8%)	149 (7.6%)	215 (6.7%)	53 (8.3%)	268 (6.9%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition les plus fréquents							
Diabète de type 2		36 (2.2%)	5 (1.6%)	41 (2.1%)	64 (2%)	11 (1.7%)	75 (1.9%)
Obésité		18 (1.1%)	10 (3.1%)	28 (1.4%)	48 (1.5%)	16 (2.5%)	64 (1.7%)
Diabète		25 (1.5%)	6 (1.9%)	31 (1.6%)	44 (1.4%)	16 (2.5%)	60 (1.5%)
Comorbidités d'intérêt spécifique							
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales							
Au moins une affection respiratoire, thoracique ou médiastinale		45 (2.8%)	10 (3.1%)	55 (2.8%)	88 (2.7%)	16 (2.5%)	104 (2.7%)
Principales affections respiratoires, thoraciques ou médiastinales	Embolie pulmonaire	20 (1.2%)	2 (0.6%)	22 (1.1%)	42 (1.3%)	4 (0.6%)	46 (1.2%)
	Asthme	10 (0.6%)	4 (1.3%)	14 (0.7%)	19 (0.6%)	6 (0.9%)	25 (0.6%)
	Bronchopneumopathie chronique obstructive	9 (0.6%)	3 (0.9%)	12 (0.6%)	16 (0.5%)	3 (0.5%)	19 (0.5%)
Autres comorbidités d'intérêt spécifique							
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire		0 (0%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0%)	1 (0.2%)	2 (0.1%) *
Neutropénie		7 (0.4%)	1 (0.3%)	8 (0.4%)	13 (0.4%)	3 (0.5%)	16 (0.4%)
Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche		1630 (99.8%)	317 (99.7%)	1947 (99.7%)	3224 (99.7%)	637 (99.8%)	3861 (99.7%)

		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variables		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
*1 patient avec pneumopathie immuno-allergique de grade II à l'AFINITOR (everolimus) en 2020 et résolue sans séquelle. 1 patient avec pneumopathie infectieuse 3 mois avant l'inclusion dans l'AAP.							

Tableau 14 : Posologie envisagée – Patients inclus

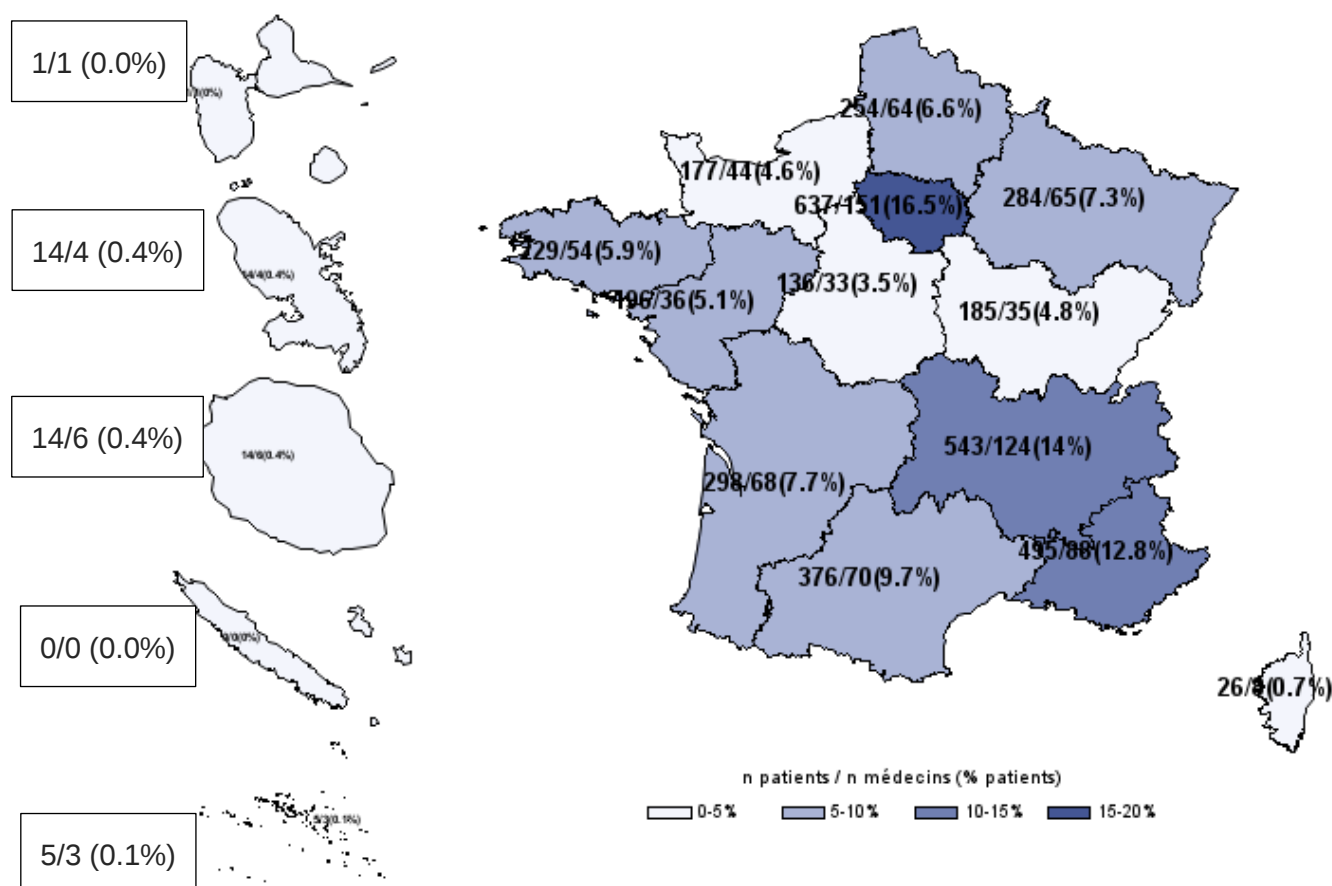
		Période n°2 N=1952			Période cumulée N=3871		
Variables		HR + (N=1634)	HR – (N=318)	Total (N=1952)	HR + (N=3233)	HR – (N=638)	Total (N=3871)
Dose envisagée	5.4 mg/kg (Dose recommandée)	1541 (94.3%)	310 (97.5%)	1851 (94.8%)	3090 (95.6%)	622 (97.5%)	3712 (95.9%)
	Autre dose	93 (5.7%)	8 (2.5%)	101 (5.2%)	143 (4.4%)	16 (2.5%)	159 (4.1%)

Caractéristiques des prescripteurs

Depuis le début de l'AAP, 877 médecins ont fait au moins une demande d'accès au traitement. Sur les 877 médecins demandeurs, 850 ont été considérés comme actifs (au moins un patient inclus).

ENHERTU® (trastuzumab déruxtécan) était prescrit par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie.

Figure 4: Distribution géographique des patients inclus et des médecins prescripteurs actifs depuis le début de l'AAP



Le type de centre hospitaliers où les prescripteurs actifs exerçaient est présenté dans le **Tableau 15**.

Tableau 15 : Nombre de prescripteurs actifs par type de structure depuis le début de l'AAP

Type de centre	Nombre de centres (N=314)	Nombre et % de prescripteurs actifs (N=850)	Nombre et % de patients inclus (N=3871)
CHG	130	241 (28.4%)	738 (19.1%)
Centre Privé	122	258 (30.4%)	1054 (27.2%)
CHU	40	146 (17.2%)	443 (11.4%)
CLCC	20	236 (27.8%)	1626 (42.0%)
Divers	2	4 (0.5%)	10 (0.3%)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHG : Centre Hospitalier Général

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

Divers : Clinique Saint-Pierre (Perpignan) et CMN Alfred Lejeune (Sainte Feyre)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 16 : Conditions d'utilisation du T-DXd chez les patients exposés

Variables		Reporting period N=928	Cumulative period N=2115
Dose administrée à l'initiation			
Dose à l'initiation	Manquant	393 (42.3%)	860 (40.7%)
	3.2	8 (0.9%)	17 (0.8%)
	4.4	59 (6.4%)	122 (5.8%)
	5.4 (dose recommandée)	415 (44.7%)	1024 (48.4%)
	Autres doses	53 (5.7%)	92 (4.3%)
Nombre de cycles reçus*	Manquant	1 (0.1%)	3 (0.1%)
	1	113 (12.2%)	247 (11.7%)
	2	104 (11.2%)	195 (9.2%)
	3	353 (38.0%)	648 (30.6%)
	6	191 (20.6%)	387 (18.3%)
	9	114 (12.3%)	260 (12.3%)
	12	45 (4.8%)	172 (8.1%)
	15	6 (0.6%)	101 (4.8%)
	18	0 (0.0%)	64 (3.0%)
	21	0 (0.0%)	32 (1.5%)
	24	1 (0.1%)	5 (0.2%)
	27	0 (0.0%)	1 (0.0%)
Interruption temporaire ou une modification de dosage pendant le suivi			
Au moins une interruption temporaire ou une modification de dosage	Manquant	536 (57.8%)	1136 (53.7%)
	Non	10 (1.1%)	20 (0.9%)
	Oui	382 (41.2%)	959 (45.3%)
Au moins une interruption temporaire	Manquant	531 (57.2%)	1120 (53.0%)
	Non	109 (11.7%)	229 (10.8%)
	Oui	288 (31.0%)	766 (36.2%)
Au moins une modification de dosage	Manquant	535 (57.7%)	1139 (53.9%)
	Non	197 (21.2%)	509 (24.1%)
	Oui	196 (21.1%)	467 (22.1%)

*Le nombre de cycles reçus a été déterminé à partir de la fiche d'initiation (C1) et des fiches de suivi reçues pour les cycles 2, 3, 6, 9, 12 et 15, si la date d'administration a été complétée sur chacune de ces fiches.

Tableau 17 : Arrêt définitif de traitement – Patients exposés

Variable(s)		Période n°2 N=928	Période cumulée N=2115
Arrêt définitif de traitement	Non	623 (67.1%)	980 (46.3%)
	Oui	305 (32.9%)	1135 (53.7%)
Raisons de l'arrêt définitif de traitement	Progression de la maladie	218 (71.5%)	827 (72.9%)
	Décès	49 (16.1%)	120 (10.6%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	8 (2.6%)	45 (4%)
	Autre	10 (3.3%)	25 (2.2%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement	4 (1.3%)	24 (2.1%)
	Progression de la maladie + Décès	5 (1.6%)	22 (1.9%)
	Progression de la maladie + Effet thérapeutique non satisfaisant	5 (1.6%)	19 (1.7%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant	0 (0%)	11 (1%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement + Progression de la maladie	1 (0.3%)	7 (0.6%)
	Progression de la maladie + Autre	1 (0.3%)	6 (0.5%)
	Patient perdu de vue	0 (0%)	4 (0.4%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement + Décès	1 (0.3%)	4 (0.4%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement + Autre	1 (0.3%)	3 (0.3%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement + Progression de la maladie + Effet thérapeutique non satisfaisant	0 (0%)	3 (0.3%)
	Décès + Autre	1 (0.3%)	2 (0.2%)
	Ne remplit plus les critères d'éligibilité	0 (0%)	2 (0.2%)
	Progression de la maladie + Effet thérapeutique non satisfaisant + Décès	0 (0%)	2 (0.2%)
	Progression de la maladie + Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0%)	2 (0.2%)
	Décès + Ne remplit plus les critères d'éligibilité	0 (0%)	1 (0.1%)

Variable(s)		Période n°2 N=928	Période cumulée N=2115
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Autre	0 (0%)	1 (0.1%)
	Progression de la maladie + Effet thérapeutique non satisfaisant + Autre	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement + Décès + Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0%)	1 (0.1%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement + Effet thérapeutique non satisfaisant + Autre	0 (0%)	1 (0.1%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement + Progression de la maladie + Effet thérapeutique non satisfaisant + Autre	0 (0%)	1 (0.1%)
	Manquant	0	1
"Autres raisons" correspond aux raisons différentes de celles pré-listées dans la fiche d'arrêt de traitement : survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement, progression de la maladie, effet thérapeutique non satisfaisant, décès, souhait du patient d'interrompre le traitement, patient perdu de vue, ne remplit plus les critères d'éligibilité.			
En cas de décès, cause du décès	Manquant	2	8
	Décès lié à la progression de la maladie	51 (94.4%)	136 (94.4%)
	Décès lié à un effet indésirable	3 (5.6%)	7 (4.9%)
	Décès lié à un effet indésirable + Décès lié à la progression de la maladie	0 (0%)	1 (0.7%)
Durée de traitement (mois)	N	305	1134
	Moyenne ± ET	3.16 ± 2.09	4.56 ± 3.30
	Médiane	2.70	3.60
	Min. ; Max.	0 ; 11.9	0 ; 15.9
	Manquant	0	1
Posologie à l'arrêt du traitement (mg/kg)	5.4	194 (64.5%)	776 (68.9%)
	4.4	55 (18.3%)	193 (17.1%)
	3.2	13 (4.3%)	50 (4.4%)
	Autres doses	39 (13,0%)	108 (9.6%)
	Manquant	4	8

Variable(s)		Période n°2 N=928	Période cumulée N=2115
Traitements ultérieurs les plus fréquents (>5 % chez les patients exposés dans la période cumulée)	Eribuline	34 (20.1%)	98 (13.6%)
	Paclitaxel	22 (13%)	86 (12%)
	Sacituzumab govitecan hziy	14 (8.3%)	85 (11.8%)
	Sacituzumab govitecan	10 (5.9%)	75 (10.4%)
	Capécitabine	14 (8.3%)	65 (9%)

Pour la période couverte par ce rapport, la médiane de la durée de traitement était de 3,5 mois [min:0 – max: 17.8].

c. Données d'efficacité

Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès

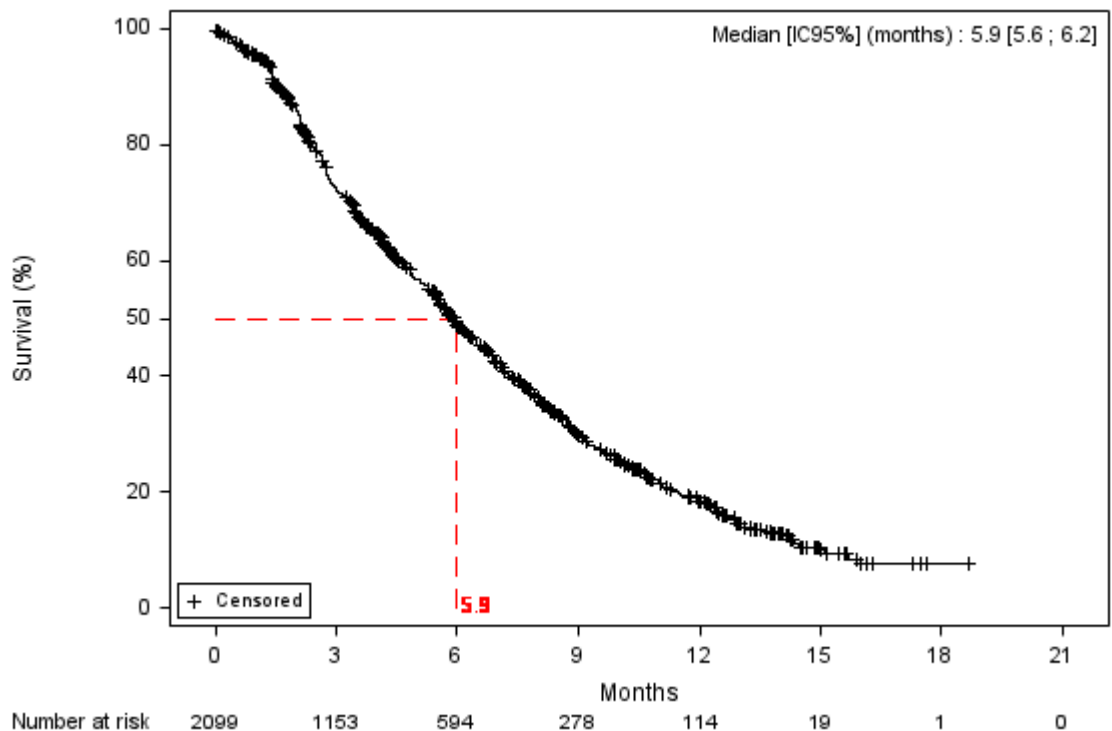
Le « temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès » est défini comme le temps entre la date d'initiation du traitement par trastuzumab déruxtécan et la date d'arrêt de traitement définitif ou décès quelle que soit la cause.

Tableau 18 : Temps jusqu'à l'arrêt de traitement ou décès - Kaplan Meier - Patients exposés

	N=2115*
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement ou décédés (n, %)	1135 (53.7%)
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement (n)	983
Patients décédés (n)	152
Patients encore sous traitement et en vie (n, %)	976 (46.1%)
Patients perdus de vue (n, %)	4 (0.2%)
Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès (mois)*	
Médiane [IC95%]	5.9 [5.6 ; 6.2]
Q1-Q3	2.8 - 10.1

**2099 patients ont été inclus dans le calcul du temps jusqu'à l'arrêt de traitement ou décès parmi les 2115 patients exposés, en raison d'une incohérence de date pour 16 patients.*

Figure 5: 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 n’a pas été atteinte pour la survie globale.

Tableau 19 : Survie globale – Patients exposés

	N=2115*
Patients décédés (n, %)	152 (7.2%)
Patients encore en vie (n, %)	1959 (92.6%)
Patients perdus de vue (n, %)	4 (0.2%)
Temps jusqu'au décès (mois)*	
Médiane [IC95%]	Non atteinte
Q1-Q3	Non atteint - Non atteint

**2099 patients ont été inclus dans le calcul du temps jusqu'à l'arrêt de traitement ou décès parmi les 2115 patients exposés, en raison d'une incohérence de date pour 16 patients.*

Patients décédés

Au cours de la période, 56 décès ont été rapportés. La cause du décès était la progression de la maladie pour 51 patients, un effet indésirable pour 3 patients et était manquante pour 2 patients.

Depuis le début de l'AP, 152 décès ont été rapportés. La cause du décès était la progression de la maladie pour 136 patients, un effet indésirable pour 7 patients, un effet indésirable et une progression de la maladie pour 1 patient et était manquante pour 1 patient.

Tableau 20 : Détails des patients décédés du fait d'un effet indésirable

Période d'inclusion	Age (années)	Sexe	Cause du décès	Délai initiation du T-DXd - décès (mois)	Relation causale entre le T-DXd et la cause du décès
P2	60	Femme	Effet indésirable	1.3	Relié
P1	55	Femme	Effet indésirable	2.5	Relié
P1	78	Femme	Effet indésirable	0.5	Relié
P1	77	Femme	Effet indésirable + Progression de la maladie	0.2	Relié
P1	59	Femme	Effet indésirable	1.2	Relié
P2	68	Femme	Effet indésirable	2.7	Relié
P1	67	Femme	Effet indésirable	2.2	Relié
P2	56	Femme	Effet indésirable	2.1	Relié

Depuis le début de l'AAP, du fait d'une durée médiane de suivi courte (3.5 mois), du peu de décès rapportés (152 décès) et du faible nombre de fiches de suivi collectées, il apparaît difficile d'interpréter les données d'efficacité collectées (temps jusqu'à l'arrêt du traitement/décès et survie globale).

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée dans le PUT-RD par le questionnaire EORTC QLQ-C30. Il devait être complété avant l'initiation du traitement, au cycle 2, au cycle 3 puis tous les 3 cycles jusqu'à la fin du traitement.

Compte tenu des limites de cette analyse (459 questionnaires reçus à l'inclusion et seulement 3 au cycle 21), les données de qualité de vie restent difficilement interprétables.

Cependant, nous pouvons observer :

- Aucune détérioration du score global jusqu'au C15 et une légère détérioration de ce score à C15.
- Une amélioration significative de la douleur à C3.
- Aucun changement significatif de toutes les fonctions et symptômes, exceptés la douleur.

Figure 6 : Moyenne des scores de l'échelle de santé globale (Patients exposés – Cumul)

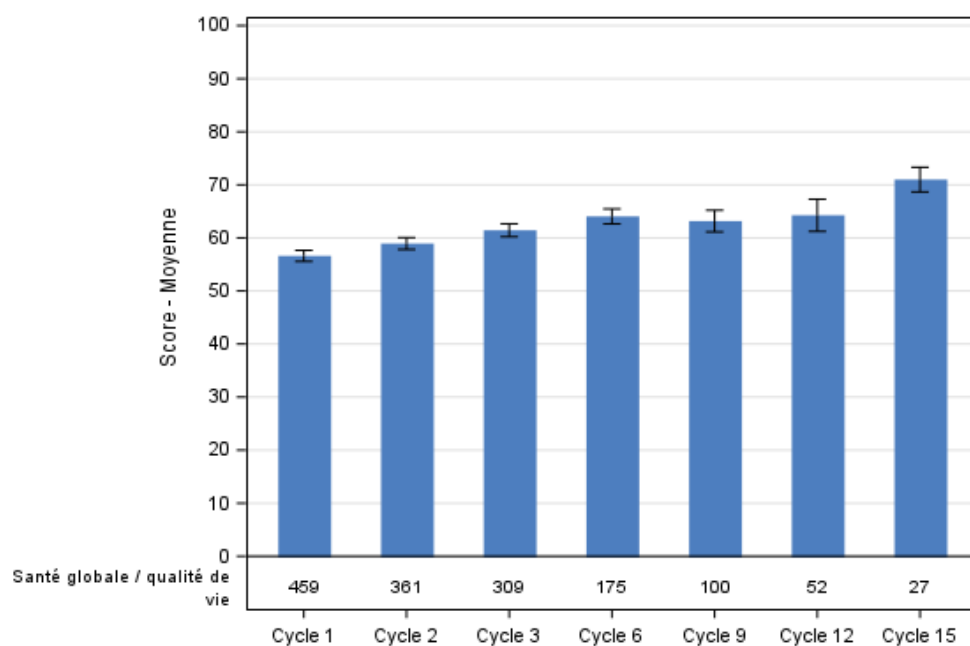
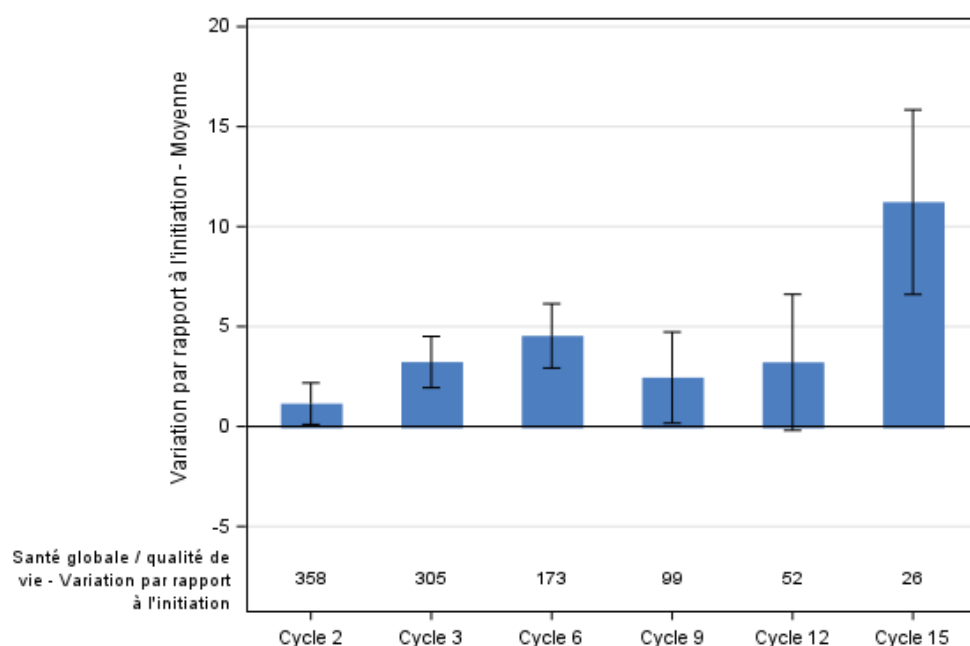


Figure 7 : Moyenne des variations de l'échelle de santé globale par rapport à l'initiation (Patients exposés - Cumul)



e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période (23 juin 2023 au 28 mai 2024)

Sur cette période, 1658 cas reliés au T-DXd dont 1028 graves, ont été rapportés. Parmi les 1028 cas graves, 95 étaient d'évolution fatale.

Ces 1658 cas rapportaient 2521 effets indésirables (EI), dont 1929 attendus (994 graves et 935 non-graves) et 592 inattendus (268 graves et 324 non graves).

Tableau 21 : Détails des EI inattendus sur la période

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
Infections and infestations	Abscess	0	1	1
	Bronchitis	0	2	2
	Bronchitis viral	0	1	1
	COVID-19	2	10	12
	Campylobacter infection	0	1	1
	Coronavirus infection	0	1	1
	Cryptosporidiosis infection	0	1	1
	Cystitis	0	1	1
	Device related infection	2	1	3
	Diverticulitis	0	1	1
	Escherichia infection	1	0	1
	Escherichia pyelonephritis	1	0	1
	Escherichia urinary tract infection	0	1	1
	Gastroenteritis	1	1	2
	Herpes virus infection	0	1	1
	Herpes zoster	1	1	2
	Infection	1	3	4
	Intervertebral discitis	1	0	1
	Pathogen resistance	1	0	1
	Peritonitis	1	0	1
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	3	0	3
	Pneumonia	7	6	13
	Pseudomonas infection	1	0	1
	Pyelonephritis	3	0	3

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Sepsis	3	0	3
	Septic shock	1	0	1
	Spinal cord infection	1	0	1
	Urinary tract infection	1	2	3
	Viral infection	0	3	3
	Subtotal	32	38	70
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Lymphangiosis carcinomatosa	2	0	2
	Metastases to bone	3	0	3
	Metastases to central nervous system	4	0	4
	Metastases to liver	4	0	4
	Metastases to lymph nodes	1	0	1
	Metastases to meninges	3	0	3
	Metastases to peritoneum	1	0	1
	Metastases to pleura	1	0	1
	Subtotal	19	0	19
Blood and lymphatic system disorders	Bone marrow failure	1	0	1
	Eosinophilia	0	1	1
	Haematotoxicity	4	4	8
	Lymphadenopathy	0	1	1
	Myelosuppression	1	0	1
	Pancytopenia	2	0	2
	Subtotal	8	6	14
Immune system disorders	Hypersensitivity	0	1	1
	Subtotal	0	1	1
	Appetite disorder	0	1	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
Metabolism and nutrition disorders	Cachexia	1	0	1
	Cell death	13	4	17
	Diabetes mellitus	0	1	1
	Diabetic metabolic decompensation	1	0	1
	Feeding disorder	0	1	1
	Hypercalcaemia	0	4	4
	Hypomagnesaemia	1	0	1
	Iron deficiency	0	1	1
	Malnutrition	0	2	2
	Vitamin D deficiency	0	1	1
	Subtotal	16	15	31
Psychiatric disorders	Anxiety	0	1	1
	Confusional state	0	1	1
	Depression	0	1	1
	Insomnia	0	4	4
	Mental disorder	1	0	1
	Subtotal	1	7	8
Nervous system disorders	Ageusia	0	1	1
	Allodynia	0	1	1
	Brain fog	0	1	1
	Coma	1	0	1
	Epilepsy	1	0	1
	Generalised tonic-clonic seizure	1	0	1
	Hepatic encephalopathy	1	0	1
	Hypoaesthesia	0	1	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Loss of consciousness	1	0	1
	Motor dysfunction	1	0	1
	Nervous system disorder	1	1	2
	Neuralgia	0	1	1
	Neurological decompensation	1	0	1
	Neuropathy peripheral	1	2	3
	Neurotoxicity	0	1	1
	Opsoclonus myoclonus	1	0	1
	Paraesthesia	1	3	4
	Sciatica	0	1	1
	Seizure	1	0	1
	Sensory loss	1	0	1
	Speech disorder	1	0	1
	Syncope	0	1	1
	Tremor	1	0	1
	Vagus nerve disorder	0	1	1
	Subtotal	15	15	30
Eye disorders	Cataract	2	0	2
	Retinal detachment	1	0	1
	Visual acuity reduced	0	1	1
	Subtotal	3	1	4
Ear and labyrinth disorders	Deafness	0	1	1
	Vertigo	0	1	1
	Subtotal	0	2	2
Cardiac disorders	Arteriosclerosis coronary artery	1	0	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Cardiac arrest	1	0	1
	Cardiac disorder	1	0	1
	Cardiac dysfunction	2	0	2
	Cardiac failure	2	0	2
	Cardiomegaly	1	1	2
	Cardiotoxicity	4	0	4
	Tachycardia	2	2	4
	Tachycardia paroxysmal	0	1	1
	Subtotal	14	4	18
Vascular disorders	Deep vein thrombosis	1	0	1
	Hypertension	1	0	1
	Hypotension	1	1	2
	Lymphoedema	0	1	1
	Shock	1	0	1
	Thrombosis	1	0	1
	Venous thrombosis limb	1	0	1
	Subtotal	6	2	8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory distress syndrome	2	0	2
	Chronic obstructive pulmonary disease	1	0	1
	Dyspnoea exertional	0	1	1
	Haemoptysis	0	2	2
	Hypoxia	1	0	1
	Interstitial lung disease	0	0	0
	Lung consolidation	0	1	1
	Lung disorder	2	1	3

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Lung infiltration	1	0	1
	Lung opacity	0	1	1
	Pleural effusion	4	2	6
	Pleuritic pain	0	1	1
	Productive cough	0	1	1
	Pulmonary embolism	3	1	4
	Pulmonary toxicity	0	3	3
	Respiratory acidosis	1	0	1
	Respiratory distress	2	0	2
	Respiratory failure	2	0	2
	Respiratory symptom	0	2	2
	Subtotal	19	16	35
Gastrointestinal disorders	Abdominal rigidity	0	1	1
	Anal haemorrhage	0	1	1
	Ascites	3	1	4
	Dry mouth	0	1	1
	Dysphagia	1	2	3
	Faeces discoloured	1	0	1
	Gastrointestinal disorder	2	10	12
	Gastrointestinal haemorrhage	1	0	1
	Gastrointestinal toxicity	5	13	18
	Gastrooesophageal reflux disease	0	2	2
	Haemorrhoids	0	2	2
	Intestinal obstruction	2	0	2
	Mucous stools	0	1	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Nausea	1	0	1
	Proctalgia	0	1	1
	Toothache	0	1	1
	Vomiting	1	0	1
	Subtotal	17	36	53
Hepatobiliary disorders	Cholestasis	5	7	12
	Hepatic cytolysis	6	1	7
	Hepatic function abnormal	1	0	1
	Hepatic lesion	0	1	1
	Hepatic pain	0	2	2
	Hepatotoxicity	3	3	6
	Liver disorder	0	1	1
	Subtotal	15	15	30
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dry skin	0	1	1
	Erythema	0	4	4
	Hyperhidrosis	1	0	1
	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	1	1
	Skin fissures	0	1	1
	Skin mass	0	1	1
	Skin toxicity	0	1	1
	Toxic skin eruption	2	1	3
	Subtotal	3	10	13
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	0	8	8
	Bone pain	1	0	1
	Muscle atrophy	0	1	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Muscular weakness	1	1	2
	Osteoporosis	0	1	1
	Spinal pain	0	1	1
	Subtotal	2	12	14
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	1	0	1
	Dysuria	0	2	2
	Haematuria	1	0	1
	Nephrolithiasis	1	0	1
	Renal colic	1	0	1
	Renal failure	3	0	3
	Renal impairment	1	0	1
	Urinary bladder haemorrhage	1	0	1
	Subtotal	9	2	11
Reproductive system and breast disorders	Dyspareunia	0	1	1
	Pelvic pain	0	1	1
	Vulvovaginal dryness	0	1	1
	Subtotal	0	3	3
Congenital, familial and genetic disorders	Congenital aplasia	1	0	1
	Subtotal	1	0	1
General disorders and administration site conditions	Adverse drug reaction	0	1	1
	Adverse event	1	2	3
	Adverse reaction	1	1	2
	Asthenia	2	0	2
	Chest pain	0	3	3
	Chills	1	1	2

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Death*	4	0	4
	Disease progression	16	0	16
	Drug ineffective	2	0	2
	Drug intolerance	1	15	16
	Drug tolerance decreased	1	1	2
	Effusion	0	1	1
	Gait disturbance	1	0	1
	General physical health deterioration	25	18	43
	Generalised oedema	1	0	1
	Hyperthermia	1	1	2
	Mucosal inflammation	1	12	13
	Multiple organ dysfunction syndrome	2	0	2
	Oedema peripheral	0	4	4
	Pain	3	7	10
	Swelling	0	1	1
	Systemic inflammatory response syndrome	1	0	1
	Subtotal	64	68	132
Investigations	Blood potassium abnormal	0	1	1
	Blood pressure decreased	1	0	1
	Brain natriuretic peptide increased	0	1	1
	Breath sounds abnormal	1	0	1
	General physical condition abnormal	7	4	11
	Heart rate increased	1	0	1
	Laboratory test abnormal	0	1	1
	Magnetic resonance imaging head abnormal	1	0	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Nutritional condition abnormal	1	0	1
	Weight increased	0	53	53
	Subtotal	12	60	72
Injury, poisoning and procedural complications	Compression fracture	0	1	1
	Fall	3	2	5
	Head injury	1	0	1
	Hip fracture	1	0	1
	Joint dislocation	0	1	1
	Skeletal injury	0	1	1
	Spinal compression fracture	1	0	1
	Sternal fracture	0	1	1
	Toxicity to various agents	1	2	3
	Upper limb fracture	1	0	1
	Subtotal	8	8	16
Surgical and medical procedures	Cardiac pacemaker insertion	0	1	1
	Cataract operation	1	0	1
	Cholecystectomy	1	0	1
	Medical device implantation	1	0	1
	Prosthesis implantation	0	1	1
	Subtotal	3	2	5
Social circumstances	Impaired quality of life	1	0	1
	Patient dissatisfaction with treatment	0	1	1
	Subtotal	1	1	2
Total		268	324	592

Les SOC les plus représentés étaient :

- " Troubles généraux et anomalies au site d'administration " avec 1045 EI (41,5% de tous les EI) dont :
 - 304 non graves : 236 EI attendus dont l'asthénie (148 EI) était l'EI le plus représenté et 68 inattendus dont la détérioration générale de l'état de santé (18 EI), l'intolérance médicamenteuse (15 EI) et l'inflammation muqueuse (12 EI) étaient les EI les plus représentés.
 - 741 graves : 677 attendus dont la progression de la maladie (540 EI) était l'EI le plus représenté et 64 inattendus dont la détérioration générale de l'état de santé (25 EI) était l'EI le plus représenté.
- "Affections gastro-intestinales" avec 414 EI (16,4% de tous les EI) dont :
 - 342 non graves : 306 EI attendus dont les nausées (137 EI) était l'EI le plus représenté et 36 inattendus dont la toxicité gastro-intestinale (13 EI) et le trouble gastro-intestinal (10) étaient les EI les plus représentés.
 - 72 graves : 55 attendus dont les diarrhées (21 EI) était l'EI les plus représenté et 17 inattendus dont la toxicité gastro-intestinale (5 EI) était l'EI les plus représenté.
- "Investigations" avec 336 EI (13,3% de tous les EI) dont :
 - 304 non graves : 244 EI attendus dont le poids diminué (225 EI) était l'EI le plus représenté et 60 inattendus dont le poids augmenté (53 EI) était l'EI les plus représenté.
 - 32 graves : 20 attendus dont la fraction d'éjection diminuée (8 EI) et le poids diminué (8) étaient les EI les plus représentés et 12 inattendus dont la condition physique générale anormale (7 EI) était l'EI les plus représenté.

Décès ou mise en jeu du pronostic vital

- 95 cas reliés fatals :
 - 8 pour lesquels le patient est décédé mais dont la cause du décès n'était pas reliée au T-DXD.
 - 87 avec au moins un EI fatal. La progression de la maladie reliée au T-DXD était impliquée dans 69 cas.
- 1 cas avec mise en jeu du pronostic vital : 3 EIs (douleur abdominale, diarrhée et vomissement) avec mise en jeu du pronostic vital sont résolus après 4 jours.

El ayant conduit à une interruption temporaire, une modification ou un arrêt de traitement

1661 El ont conduit à une interruption, une modification ou un arrêt de traitement.

- Augmentation de dose : 4 El (appétit diminué, asthénie, nausée et poids augmenté)
- Réduction de dose : 394 El principalement des asthénie (64) et des nausées (55).
- Interruption de traitement : 479 El principalement des neutropénies (87) et des asthénies (53).
- Arrêt définitif du traitement : 784 El soit 518 progressions de la maladie, 88 inefficacités médicamenteuses, 27 effets du médicament inférieurs à celui attendu, 26 pneumopathies interstitielles diffuses, 14 détériorations générales de l'état de santé, 7 asthénies, 6 conditions physiques générales anormales, 5 fractions d'éjection diminuées, 5 thrombopénies, 3 intolérances médicamenteuses, 3 fatigues, 3 poids diminués, 3 diarrhées, 3 vomissements, 3 métastases osseuses, 3 métastases hépatiques, 3 pneumonies, 3 appétits diminués, 2 embolies pulmonaires, 2 toxicités gastro-intestinales, 2 nausées, 2 sepsis, 2 toxicités cardiaques, 1 réaction indésirable à un médicament, 1 évènement indésirable, 1 résistance au médicament, 1 tolérance au médicament diminuée, 1 épanchement, 1 hyperthermie, 1 inflammation muqueuse, 1 syndrome de défaillance multiviscérale, 1 fièvre, 1 effet du produit thérapeutique diminué, 1 effet du produit thérapeutique incomplet, 1 échec de traitement, 1 syndrome de détresse respiratoire aiguë, 1 bronchopneumopathie chronique obstructive, 1 toux, 1 dyspnée, 1 dyspnée d'effort, 1 trouble pulmonaire, 1 pneumopathie inflammatoire, 1 détresse respiratoire, 1 insuffisance respiratoire, 1 poids augmenté, 1 altération de la couleur des fèces, 1 occlusion intestinale, 1 lymphangiose carcinomateuse, 1 métastases du système nerveux central, 1 métastases ganglionnaires, 1 métastases pleurales, 1 anémie, 1 neutropénie fébrile, 1 neutropénie, 1 pancytopenie, 1 abcès, 1 péritonite, 1 infection de la moelle épinière, 1 infection des voies urinaires, 1 arrêt cardiaque, 1 insuffisance cardiaque, 1 cardiomégalie, 1 chute, 1 fracture rachidienne par compression, 1 fracture du sternum, 1 effet toxique de divers agents, 1 fracture du membre supérieur, 1 fonction hépatique anormale, 1 hépatotoxicité, 1 encéphalopathie hépatique, 1 neuropathie périphérique, 1 qualité de vie altérée, 1 patient insatisfait du traitement, 1 hypotension.

Situations particulières

Un total de 877 cas décrivant des situations particulières (telles que définies dans le module IV des « Good Pharmacovigilance Practices » (GVP) ont été signalés au cours de la période soit un total de 1171 situations particulières:

- PT “Problème d'utilisation intentionnelle du produit” (augmentation de dose après initiation à dose réduite) n = 668 / PT “Problème d'utilisation du produit” (utilisation d'un logiciel d'ajustement des doses) : n = 2.
- PT “Administration d'une posologie incorrecte” (n =2)/ PT “Administration d'une dose incorrecte” (n =186).
- PT “Schéma d'administration du produit inapproprié” : durée de 21 jours entre 2 cycles non respectée (n = 152)
- Situations particulières relatives à l'efficacité du traitement (n=142) :
 - PT “Inefficacité médicamenteuse” (n =108).
 - PT “Effet du médicament inférieur à celui attendu” (n =28).
 - PT “Effet du produit thérapeutique incomplet” (n=4).
 - PT “Effet du produit thérapeutique diminué” (n=1).
 - PT “Échec de traitement” (n=1).
- PT “Non-observance du traitement” (n=7).
- PT “Erreur de durée d'administration du produit” (n =3).
- PT “Erreur de prescription de produit” (n=2).
- PT “Surdosage accidentel” (n =1).
- PT “ Omission intentionnelle d'administration ” (n =1).
- PT “Utilisation non conforme au document de référence” (n=1) : Utilisation hors AMM (indication non autorisée).
- PT “Patient non coopérant” (n=1).
- PT “Problème de préparation du produit” (n=1).
- PT “Refus du traitement par le patient” (n=1).
- PT “Erreur médicamenteuse par transcription erronée” (n=1).
- Aucun cas de grossesse ou d'allaitement.

Aucun nouveau signal de sécurité concernant le T-DXd n'a été identifié sur la période.

Données cumulées (09 novembre 2022 au 27 mai 2024)

Depuis le début de l'AAP, 1946 cas reliés au T-DXd dont 1156 graves, ont été rapportés. Parmi les 1156 cas graves, 111 étaient d'évolution fatale.

Ces 1946 cas rapportaient 3012 effets indésirables (EI), dont 2258 attendus (1100 graves et 1158 non-graves) et 754 inattendus (339 graves et 415 non graves).

Tableau 22 : Détails des EI inattendus depuis le début de l'AAP

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
Infections and infestations	Abscess	0	1	1
	Bronchitis	0	3	3
	Bronchitis viral	0	1	1
	COVID-19	3	10	13
	Campylobacter infection	0	1	1
	Candida infection	1	0	1
	Coronavirus infection	0	1	1
	Cryptosporidiosis infection	0	1	1
	Cystitis	0	1	1
	Device related infection	2	1	3
	Diverticulitis	0	1	1
	Enterococcal infection	1	0	1
	Escherichia infection	1	1	2
	Escherichia pyelonephritis	1	0	1
	Escherichia urinary tract infection	0	1	1
	Gastroenteritis	1	1	2
	Gastroenteritis viral	0	1	1
	Herpes virus infection	0	1	1
	Herpes zoster	1	1	2
	Infection	1	3	4
	Intervertebral discitis	1	0	1
	Medical device site infection	1	0	1
	Meningitis	1	0	1
	Norovirus infection	1	0	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Pathogen resistance	1	0	1
	Peritonitis	2	0	2
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	3	0	3
	Pneumonia	9	6	15
	Pseudomonas infection	1	0	1
	Pyelonephritis	3	1	4
	Sepsis	4	0	4
	Septic shock	1	0	1
	Spinal cord infection	1	0	1
	Staphylococcal infection	2	0	2
	Urinary tract infection	1	3	4
	Viral diarrhoea	1	0	1
	Viral infection	0	4	4
	Subtotal	45	44	89
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Lymphangiosis carcinomatosa	2	0	2
	Metastases to bone	3	0	3
	Metastases to central nervous system	5	0	5
	Metastases to liver	4	1	5
	Metastases to lymph nodes	1	0	1
	Metastases to meninges	3	0	3
	Metastases to peritoneum	1	0	1
	Metastases to pleura	1	0	1
	Pancreatic carcinoma	1	0	1
	Subtotal	21	1	22
	Agranulocytosis	0	1	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
Blood and lymphatic system disorders	Bone marrow failure	1	0	1
	Eosinophilia	0	1	1
	Haematotoxicity	8	5	13
	Lymphadenopathy	0	1	1
	Myelosuppression	1	0	1
	Pancytopenia	2	0	2
	Subtotal	12	8	20
Immune system disorders	Hypersensitivity	0	1	1
	Subtotal	0	1	1
Metabolism and nutrition disorders	Appetite disorder	0	1	1
	Cachexia	1	0	1
	Cell death	14	5	19
	Diabetes mellitus	0	1	1
	Diabetic metabolic decompensation	1	0	1
	Feeding disorder	0	1	1
	Food intolerance	0	1	1
	Hypercalcaemia	0	5	5
	Hypoalbuminaemia	1	0	1
	Hypomagnesaemia	1	0	1
	Iron deficiency	0	1	1
	Malnutrition	0	2	2
	Metabolic acidosis	1	0	1
	Vitamin D deficiency	0	1	1
	Subtotal	19	18	37
Psychiatric disorders	Anxiety	0	1	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Burnout syndrome	0	1	1
	Confusional state	0	2	2
	Depression	0	2	2
	Insomnia	0	4	4
	Mental disorder	1	0	1
	Subtotal	1	10	11
Nervous system disorders	Ageusia	0	2	2
	Allodynia	0	1	1
	Balance disorder	0	1	1
	Brain fog	0	1	1
	Cerebral disorder	1	0	1
	Coma	1	0	1
	Coma hepatic	1	0	1
	Epilepsy	1	0	1
	Generalised tonic-clonic seizure	1	0	1
	Hepatic encephalopathy	1	0	1
	Hypoaesthesia	0	1	1
	Loss of consciousness	1	0	1
	Motor dysfunction	1	0	1
	Nervous system disorder	1	1	2
	Neuralgia	0	1	1
	Neurological decompensation	1	0	1
	Neuropathy peripheral	1	3	4
	Neurotoxicity	0	1	1
	Opsoclonus myoclonus	1	0	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Paraesthesia	1	3	4
	Peripheral sensory neuropathy	0	1	1
	Petit mal epilepsy	0	1	1
	Sciatica	0	1	1
	Seizure	1	0	1
	Sensory loss	1	0	1
	Somnolence	0	1	1
	Speech disorder	1	0	1
	Syncope	0	1	1
	Tremor	1	1	2
	Vagus nerve disorder	0	1	1
	Subtotal	17	22	39
Eye disorders	Cataract	2	0	2
	Retinal detachment	1	0	1
	Visual acuity reduced	0	1	1
	Subtotal	3	1	4
Ear and labyrinth disorders	Deafness	0	1	1
	Vertigo	0	1	1
	Subtotal	0	2	2
Cardiac disorders	Arteriosclerosis coronary artery	1	0	1
	Atrial fibrillation	1	0	1
	Cardiac arrest	1	0	1
	Cardiac disorder	1	0	1
	Cardiac dysfunction	2	0	2
	Cardiac failure	2	0	2

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Cardio-respiratory arrest	1	0	1
	Cardiomegaly	1	1	2
	Cardiotoxicity	4	0	4
	Tachycardia	2	2	4
	Tachycardia paroxysmal	0	1	1
	Subtotal	16	4	20
Vascular disorders	Arteriosclerosis	0	1	1
	Deep vein thrombosis	1	0	1
	Hypertension	1	0	1
	Hypotension	2	1	3
	Lymphoedema	0	1	1
	Shock	1	0	1
	Thrombosis	1	0	1
	Venous thrombosis limb	1	0	1
	Subtotal	7	3	10
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory distress syndrome	2	0	2
	Chronic obstructive pulmonary disease	1	0	1
	Dyspnoea exertional	0	2	2
	Haemoptysis	0	2	2
	Hypoxia	1	0	1
	Lung consolidation	0	1	1
	Lung disorder	3	1	4
	Lung infiltration	1	0	1
	Lung opacity	0	1	1
	Pleural effusion	4	2	6

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Pleurisy	1	0	1
	Pleuritic pain	0	1	1
	Productive cough	0	1	1
	Pulmonary embolism	5	1	6
	Pulmonary toxicity	0	3	3
	Respiratory acidosis	1	0	1
	Respiratory distress	2	0	2
	Respiratory failure	2	0	2
	Respiratory symptom	0	2	2
	Subtotal	23	17	40
Gastrointestinal disorders	Abdominal rigidity	0	1	1
	Anal haemorrhage	0	1	1
	Ascites	3	3	6
	Dry mouth	0	1	1
	Dyspepsia	0	1	1
	Dysphagia	1	2	3
	Faeces discoloured	1	0	1
	Gastritis	0	1	1
	Gastrointestinal disorder	2	11	13
	Gastrointestinal haemorrhage	1	0	1
	Gastrointestinal toxicity	5	18	23
	Gastrooesophageal reflux disease	0	2	2
	Haemorrhoids	0	2	2
	Intestinal dilatation	1	0	1
	Intestinal obstruction	2	0	2

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Mucous stools	0	1	1
	Nausea	1	0	1
	Proctalgia	0	1	1
	Toothache	0	1	1
	Vomiting	1	0	1
	Subtotal	18	46	64
Hepatobiliary disorders	Cholestasis	6	8	14
	Hepatic cytolysis	7	2	9
	Hepatic failure	0	1	1
	Hepatic function abnormal	1	0	1
	Hepatic lesion	0	1	1
	Hepatic pain	0	3	3
	Hepatomegaly	0	1	1
	Hepatotoxicity	4	4	8
	Liver disorder	0	2	2
	Subtotal	18	22	40
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dry skin	0	1	1
	Erythema	0	5	5
	Hyperhidrosis	1	0	1
	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	1	1
	Skin fissures	0	1	1
	Skin mass	0	1	1
	Skin toxicity	0	2	2
	Toxic skin eruption	2	1	3
	Subtotal	3	12	15

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	0	8	8
	Bone pain	1	0	1
	Muscle atrophy	0	1	1
	Muscular weakness	1	2	3
	Osteoporosis	0	1	1
	Spinal pain	0	1	1
	Subtotal	2	13	15
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	4	0	4
	Dysuria	0	2	2
	Haematuria	1	0	1
	Nephrolithiasis	1	0	1
	Renal colic	1	0	1
	Renal failure	3	0	3
	Renal impairment	1	0	1
	Urinary bladder haemorrhage	1	0	1
	Subtotal	12	2	14
Reproductive system and breast disorders	Dyspareunia	0	1	1
	Pelvic pain	0	1	1
	Vulvovaginal dryness	0	1	1
	Subtotal	0	3	3
Congenital, familial and genetic disorders	Congenital aplasia	1	0	1
	Subtotal	1	0	1
General disorders and administration site conditions	Adverse drug reaction	0	1	1
	Adverse event	1	2	3
	Adverse reaction	1	1	2

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Asthenia	2	0	2
	Chest pain	0	3	3
	Chills	1	1	2
	Condition aggravated	1	0	1
	Death	8	0	8
	Disease progression	25	0	25
	Drug effect less than expected	1	1	2
	Drug ineffective	3	0	3
	Drug intolerance	1	25	26
	Drug tolerance decreased	1	1	2
	Effusion	0	1	1
	Feeling hot	0	1	1
	Gait disturbance	1	0	1
	General physical health deterioration	39	27	66
	Generalised oedema	1	0	1
	Hyperthermia	1	2	3
	Illness	0	1	1
	Inflammation	1	0	1
	Mucosal inflammation	1	14	15
	Multiple organ dysfunction syndrome	2	0	2
	Oedema	1	0	1
	Oedema peripheral	0	5	5
	Pain	3	9	12
	Swelling	0	1	1
	Systemic inflammatory response syndrome	1	0	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Subtotal	96	96	192
Investigations	Blood potassium abnormal	0	1	1
	Blood pressure abnormal	0	1	1
	Blood pressure decreased	1	0	1
	Brain natriuretic peptide increased	0	1	1
	Breath sounds abnormal	1	0	1
	General physical condition abnormal	8	5	13
	Heart rate increased	1	0	1
	Laboratory test abnormal	0	1	1
	Magnetic resonance imaging head abnormal	1	0	1
	Nutritional condition abnormal	1	0	1
	Quality of life decreased	0	1	1
	Weight increased	0	66	66
	Subtotal	13	76	89
Injury, poisoning and procedural complications.	Compression fracture	0	1	1
	Fall	3	2	5
	Head injury	1	0	1
	Hip fracture	1	0	1
	Joint dislocation	0	1	1
	Skeletal injury	0	1	1
	Spinal compression fracture	1	0	1
	Sternal fracture	0	1	1
	Tooth avulsion	0	1	1
	Toxicity to various agents	1	3	4
	Upper limb fracture	1	0	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious	Non-Serious	Total
	Subtotal	8	10	18
Surgical and medical procedures	Cardiac pacemaker insertion	0	1	1
	Cataract operation	1	0	1
	Cholecystectomy	1	0	1
	Medical device implantation	1	0	1
	Prosthesis implantation	0	1	1
	Subtotal	3	2	5
Social circumstances	Impaired quality of life	1	0	1
	Loss of personal independence in daily activities	0	1	1
	Patient dissatisfaction with treatment	0	1	1
	Subtotal	1	2	3
		339	415	754

Les SOC les plus représentés étaient :

- " Troubles généraux et anomalies au site d'administration " avec 1194 EI (39,6% de tous les EI) dont :
 - 403 non graves : 307 EI attendus dont l'asthénie (198 EI) était l'EI le plus représenté et 96 inattendus dont la détérioration générale de l'état de santé (27 EI) et l'intolérance médicamenteuse (25 EI) étaient les EI les plus représentés.
 - 791 graves : 695 attendus dont la progression de la maladie (550 EI) était l'EI le plus représenté et 96 inattendus dont la détérioration générale de l'état de santé (39 EI) était l'EI le plus représenté.
- "Affections gastro-intestinales" avec 501 EI (16,6% de tous les EI) dont :
 - 412 non graves : 366 EI attendus dont les nausées (172 EI) était l'EI le plus représenté et 46 inattendus dont la toxicité gastro-intestinale (18 EI) était l'EI le plus représenté.
 - 89 graves : 71 attendus dont les diarrhées (26 EI) était l'EI les plus représenté et 18 inattendus dont la toxicité gastro-intestinale (5 EI) était l'EI les plus représenté.
- "Investigations" avec 420 EI (13,9% de tous les EI) dont :
 - 384 non graves : 308 EI attendus dont le poids diminué (286 EI) était l'EI le plus représenté et 76 inattendus dont le poids augmenté (66 EI) était l'EI les plus représenté.
 - 36 graves : 23 attendus dont la fraction d'éjection diminuée (10 EI) et le poids diminué (9) étaient les EI les plus représentés et 13 inattendus dont la condition physique générale anormale (8 EI) était l'EI les plus représenté.

Décès ou mise en jeu du pronostic vital

- 111 cas reliés fatals:
 - 10 pour lesquels le patient est décédé mais dont la cause du décès n'était pas reliée au T-DXD.
 - 101 avec au moins un EI fatal. La progression de la maladie reliée au T-DXD était impliquée dans 75 cas.
- 1 cas avec mise en jeu du pronostic vital : 3 EIs (douleur abdominale, diarrhée et vomissement) avec mise en jeu du pronostic vital se sont résolus après 4 jours.

El ayant conduit à une interruption temporaire, une modification ou un arrêt de traitement

2008 EI ont conduit à une interruption, une modification ou un arrêt de traitement.

- Augmentation de dose : 4 EI (appétit diminué, asthénie, nausée et poids augmenté)
- Réduction de dose : 589 EI principalement des asthénies (95) et des nausées (80).
- Interruption de traitement : 579 EI principalement des neutropénies (108) et des asthénies (64).
- Arrêt définitif du traitement : 836 EI soit 532 progressions de la maladie, 92 inefficacités médicamenteuses, 39 effets du médicament inférieurs à celui attendu, 27 pneumopathies interstitielles diffuses, 16 détériorations générales de l'état de santé, 10 asthénies, 7 conditions physiques générales anormales, 6 fractions d'éjection diminuées, 6 thrombopénies, 4 poids diminués, 4 diarrhées, 4 métastases hépatiques, 4 pneumonies, 3 intolérances médicamenteuses, 3 fatigues, 3 nausées, 3 vomissements, 3 métastases osseuses, 3 appétits diminués, 2 embolies pulmonaires, 2 toxicités gastro-intestinales, 2 anémies, 2 neutropénies, 2 sepsis, 2 toxicités cardiaques, 1 réaction indésirable à un médicament, 1 évènement indésirable, 1 résistance au médicament, 1 tolérance au médicament diminuée, 1 épanchement, 1 hyperthermie, 1 inflammation muqueuse, 1 syndrome de défaillance multiviscérale, 1 fièvre, 1 effet du produit thérapeutique diminué, 1 effet du produit thérapeutique incomplet, 1 échec de traitement, 1 syndrome de détresse respiratoire aiguë, 1 bronchopneumopathie chronique obstructive, 1 toux, 1 dyspnée, 1 dyspnée d'effort, 1 trouble pulmonaire, 1 pneumopathie inflammatoire, 1 détresse respiratoire, 1 insuffisance respiratoire, 1 qualité de vie diminuée, 1 poids augmenté, 1 altération de la couleur des fèces, 1 occlusion intestinale, 1 neutropénie fébrile, 1 pancytopenie, 1 lymphangiose carcinomateuse, 1 métastases du système nerveux central, 1 métastases ganglionnaires, 1 métastases pleurales, 1 carcinome pancréatique, 1 abcès, 1 méningite, 1 péritonite, 1 infection de la moelle épinière, 1 infection des voies urinaires, 1 arrêt cardiaque, 1 insuffisance cardiaque, 1 cardiomégalie, 1 chute, 1 fracture rachidienne par compression, 1 fracture du sternum, 1 effet toxique de divers agents, 1 fracture du membre supérieur, 1 fonction hépatique anormale, 1 hépatotoxicité, 1 encéphalopathie hépatique, 1 neuropathie périphérique, 1 qualité de vie altérée, 1 patient insatisfait du traitement, 1 syndrome d'épuisement professionnel, 1 insuffisance rénale aiguë, 1 toxicité cutanée, 1 hypotension.

Situations particulières

Un total de 1090 cas décrivant des situations particulières (telles que définies dans le module IV des GVP) ont été signalés au cours de la période soit un total de 1408 situations particulières :

- PT “Problème d'utilisation intentionnelle du produit” (augmentation de dose après initiation à dose réduite) n = 850 / PT “Problème d'utilisation du produit” (utilisation d'un logiciel d'ajustement des doses) : n = 2.
- PT “Administration d'une posologie incorrecte” (n =3) / PT “Administration d'une dose incorrecte” (n =189).
- PT “Schéma d'administration du produit inapproprié” : durée de 21 jours entre 2 cycles non respectée : n = 171
- Situations particulières relatives à l'efficacité du traitement (n=161) :
 - PT “Inefficacité médicamenteuse” (n =113).
 - PT “Effet du médicament inférieur à celui attendu” (n =42).
 - PT “Effet du produit thérapeutique incomplet” (n=4).
 - PT “Effet du produit thérapeutique diminué” (n=1).
 - PT “Échec de traitement” (n=1).
- PT “Non-observance du traitement” (n=10).
- PT “Sous-dosage” (n=7).
- PT “Erreur de durée d'administration du produit” (n =3).
- PT “Utilisation non conforme au document de référence” (n=2) : Utilisation hors AMM (indication non autorisée).
- PT “Erreur de prescription de produit” (n=2).
- PT “Surdosage accidentel” (n =1).
- PT “ Omission intentionnelle d'administration ” (n =1).
- PT “Patient non coopérant” (n=1).
- PT “Problème de préparation du produit” (n=1).
- PT “ Utilisation du produit dans une indication non approuvé ” (n=1).
- PT “Refus du traitement par le patient” (n=1).
- PT “ Traitement interrompu ” (n=1).
- PT “Erreur médicamenteuse par transcription erronée” (n=1).
- Aucun cas de grossesse ou d'allaitement.

Aucun signal de sécurité concernant le T-DXd n'a été identifié après analyse des données cumulées de pharmacovigilance.

3- Conclusion

Le présent rapport est le second de l'AAP couvre les données collectées selon le PUT-RD :

- du 28 juin 2023 au 28 mai 2024 (données cliniques) / 27 mai 2024 (données de pharmacovigilance),
- du 09 novembre 2022 (date de première inclusion) au 28 mai 2024 (données cliniques) / 27 mai 2024 (données de pharmacovigilance).

Au cours de la deuxième période, 2415 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 1952 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, 928 des 1952 patients inclus (47,5%) ont été exposés au traitement (patients pour lesquels l'administration de trastuzumab déruxécane a été confirmée par la collecte d'une fiche du PUT-RD).

Au cours de la période totale de l'AP, 4516 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 3871 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, 2115 des 3871 patients inclus (54,6%) ont été exposés au traitement (patients pour lesquels l'administration de trastuzumab déruxécane a été confirmée par la collecte d'une fiche du PUT-RD).

En cumulé, depuis le début de l'AAP :

- L'âge médian des patients inclus était de 61 ans et 98,5% des patients étaient des femmes (1,5 % d'hommes). Le poids moyen des patients inclus était de 64,0 kg.
- 90.4% des patients avaient un score ECOG de 0 ou 1. Pour les patients inclus au stade métastatique (99.9% des patients), le temps médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 39,6 mois. Parmi les patients inclus, les os (77,2 % des patients), le foie (53,8 % des patients), les ganglions lymphatiques (48,5 % des patients) et les poumons (28,8 % des patients) étaient les sites métastatiques les plus fréquents. 83,5% (N=3233) des patients inclus avaient une expression positive des récepteurs hormonaux (RH+) et 16.5% (N=638) avaient une expression négative de ces récepteurs (RH-). 77.9% des patients inclus avaient reçu préalablement au moins 3 lignes de traitement au stade métastatique. A noter que les lignes au-delà de la 3^e ne sont collectées que depuis le 30/10/2023 dans la fiche de demande d'accès.
- Dans la population incluse RH+, 77,9% des patients ont reçu une hormonothérapie en 1^{ère} ligne de traitement métastatique et 25,5% une chimiothérapie. En 2^{ème} ligne de traitement métastatique, 54% des patients ont reçu une hormonothérapie et 44,4% une chimiothérapie. En 3^e ligne de traitement métastatique, 29,6% des patients ont reçu une hormonothérapie et 68,2% une chimiothérapie. Les traitements les plus couramment utilisés (seuls ou en association) étaient :
 - en 1^{ère} ligne, les inhibiteurs de CDK4/6 (59,7% des patients) et les anti-aromatases (53,2% des patients),
 - en 2^e ligne, le fulvestrant (28,1% des patients) et la capécitabine (23,4% des patients),
 - en 3^e ligne, la capécitabine (29,6% des patients) et le paclitaxel (20,8% des patients)

- Dans la population RH-, 86,4% des patients ont reçu une chimiothérapie en 1ère ligne de traitement métastatique, 59,4% en 2e ligne et 56,3% en 3e ligne. Les traitements les plus couramment utilisés (seuls ou en association) étaient :
 - en 1e ligne, le paclitaxel (48,8% des patients),
 - en 2e ligne, le sacituzumab govitecan (28,9% des patients) et la capécitabine (23,7% des patients),
 - 3e ligne, le sacituzumab govitecan (30,1% des patients).
- La dose initiale envisagée était de 5,4 mg/kg pour la quasi-totalité des patients inclus (95,9% des patients). Cette dose correspond à celle recommandée. Parmi les patients exposés, la dose initiale réellement administrée était manquante pour 40,7 % des patients. Pour les patients exposés avec une dose renseignée, la majorité (48,4 % de tous les patients exposés incluant ceux avec données manquantes) a respecté la dose recommandée (5,4 mg/kg). Les autres doses les plus fréquemment renseignées étaient 4,4 mg/kg (5,8 % de tous les patients exposés incluant ceux avec données manquantes) et 3,2 mg/kg (0,8 % de tous les patients exposés incluant ceux avec données manquantes) et correspondent au schéma de réduction de dose mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Pour 959 patients (45,3 % des patients exposés), au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de la dose a été signalée. 1135 patients (53,7 % des patients exposés) ont arrêté définitivement leur traitement et pour 866 d'entre eux (76,3 %), la raison incluait progression de la maladie, pour 128 patients (11,3 %) la raison incluait le décès et pour 24 patients (2,1 %), la raison incluait le décès est la progression de la maladie.
- Le temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès (quelle qu'en soit la cause) était de 5,9 mois (IC95% [5,6 ; 6,2]) et 1135 (53,7 %) des patients ont arrêté le traitement ou sont décédés. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Du fait du nombre limité de fiches d'initiation reçues (2143 ; 55,4 % des patients inclus) et de la diminution des fiches de suivis (4870 à C2 et 1 à C27), de la courte durée de suivi médian (3,5 mois) et du peu d'événements rapportés (152 décès rapportés) il est difficile d'interpréter les données d'efficacité.
- Compte tenu des limites de l'analyse de la qualité de vie (459 questionnaires à l'inclusion et 3 au cycle 21), les données de qualité de vie ne sont pas réellement interprétables. Cependant, nous pouvons observer aucune détérioration du score global jusqu'au C15, une légère détérioration de ce score à C15, une amélioration significative de la douleur à C3 et aucun changement significatif de toutes les fonctions et symptômes exceptés la douleur.

Concernant les données de sécurité :

- Sur la période couverte par le rapport (23/06/2023 au 27/05/2024) :
 - 1658 cas de PV rapportant 2521 effets indésirables dont 592 inattendus. Parmi ces 1658 cas, 1028 ont été considérés comme graves (dont 95 cas fatal). Les EI les plus rapportés étaient des troubles généraux et anomalies au site d'administration (41,5 % de tous les EI), les affections gastro-intestinales (16,4 % de tous les EI) et les investigations (13,3 % de tous les EI).
 - 877 cas de situations particulières rapportant 1171 situations particulières.
 - Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de la deuxième période de l'AAP. Les données examinées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu du trastuzumab déruxtécán.
- Depuis le début de l'AAP (09/02/2022 au 27/05/2024) :
 - 1946 cas de PV rapportant 3012 effets indésirables dont 754 inattendus. Parmi ces 1946 cas, 1156 ont été considérés comme graves (dont 111 cas fatal). Les EI les plus rapportés étaient des troubles généraux et anomalies au site d'administration (39,6 % de tous les EI), les affections gastro-intestinales (16,6 % de tous les EI) et les investigations (13,9 % de tous les EI).
 - 1090 cas de situations particulières rapportant 1408 situations particulières.
 - Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié après analyse des données cumulées de pharmacovigilance. Les données examinées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu du trastuzumab déruxtécán.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque du trastuzumab déruxtécán reste inchangé selon les données recueillies jusqu'à présent dans l'indication suivante :

"en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), non résécable ou métastatique, qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante. Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ».

Une analyse plus approfondie de l'efficacité et de l'impact du trastuzumab déruxtécán sur la qualité de vie pourrait être réalisée lorsque la durée du suivi augmentera et que davantage de formulaires de suivi et de questionnaires sur la qualité de vie seront collectés. Afin d'obtenir un taux de retour des formulaires acceptable et de réduire le nombre de données manquantes, Daiichi Sankyo a mis en place des rappels mensuels et ponctuels.