

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce (AP)

[TRODELVY- sacituzumab govitecan

RH+/HER2-]

Rapport n° 2 - Période 3 octobre 2023 au 2 octobre 2024

1- Introduction

Le 23/02/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce 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) 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication : « *Traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique* ».

Ce second résumé de rapport de synthèse couvre les données collectées selon le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données (PUT-RD) pour les patients inclus dans l'AP du 3 octobre 2023 au 2 octobre 2024.

Le 26/07/2023, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé à la spécialité TRODELVY une extension d'indication dans l'indication suivante : « *Traitement en monothérapie des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie* ».

Du début de l'AP au 5 octobre 2023, les patients devaient avoir reçu au préalable une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade métastatique pour être inclus, selon les critères d'éligibilité du PUT-RD qui étaient en vigueur.

Suite à l'octroi de cette AMM européenne, une demande de continuité de prise en charge a été déposée auprès de la HAS le 28/07/2023 et accordée par celle-ci le 25/09/2023. Pour ce passage en AP post-AMM, la HAS a procédé à l'actualisation des critères d'éligibilité du PUT-RD pour les aligner sur l'indication de l'AP. Depuis le 6 octobre 2023, pour être inclus, les patients doivent avoir reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

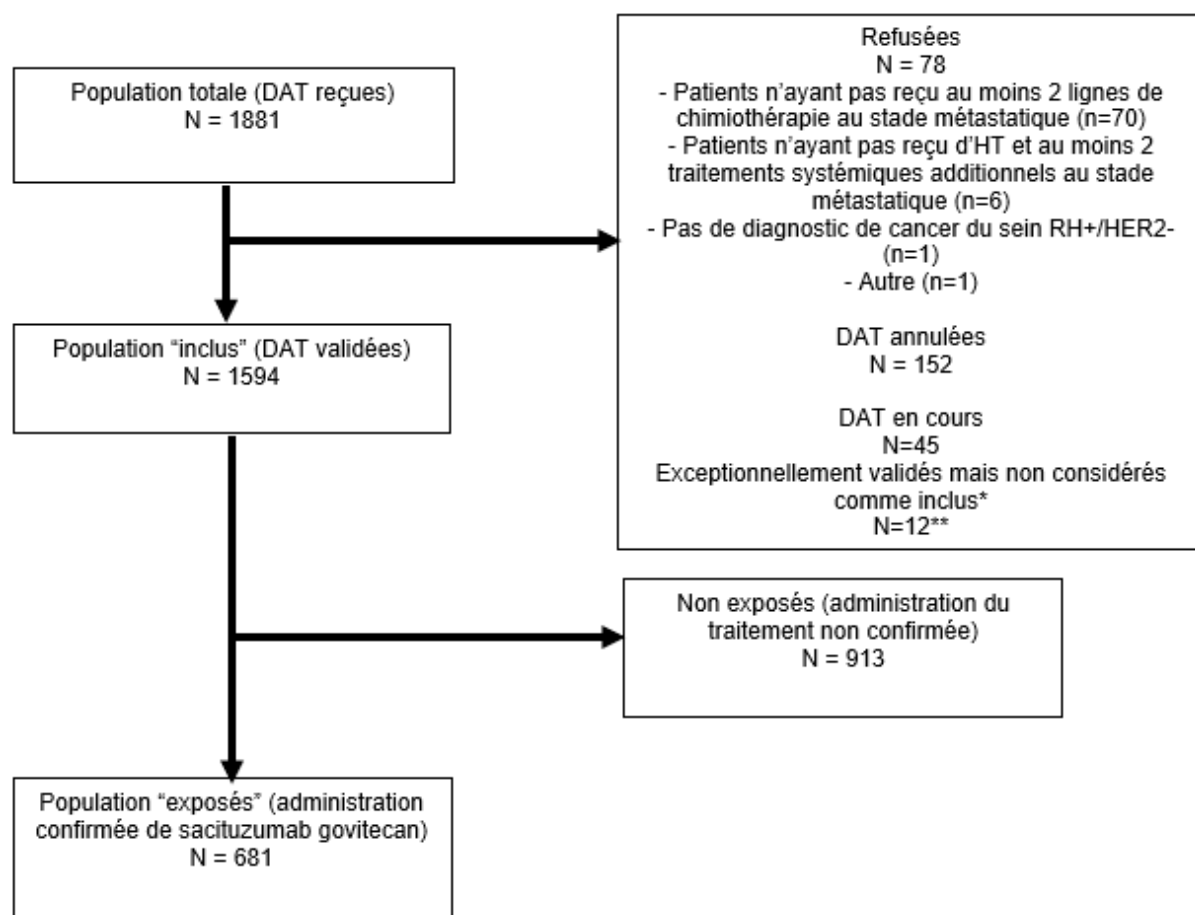
Suivi des patients

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1881 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 1594 patients ont été inclus (**Figure 1**) selon les critères d'éligibilité en vigueur durant cette seconde période. Pour être inclus dans l'AP au cours de cette période, les patients devaient avoir précédemment reçu « au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique » en accord avec les critères d'éligibilité du PUT-RD.

Pour 12 patients, les critères d'éligibilité précisés plus haut n'étaient pas remplis (les patients avaient précédemment reçu 2 traitements systémiques additionnels dont une seule chimiothérapie au stade métastatique) mais le traitement avait déjà été initié avant validation de la DAT. Pour des raisons éthiques de continuité de traitement, les patients ont été validés dans l'AP mais non inclus dans les analyses suivantes, et le traitement a pu être poursuivi de façon exceptionnelle (cf. section e).

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 681 patients (42,7 % des patients inclus). Ces patients sont considérés comme étant la population exposée au traitement.

Figure 1 : Disposition des patients (période)



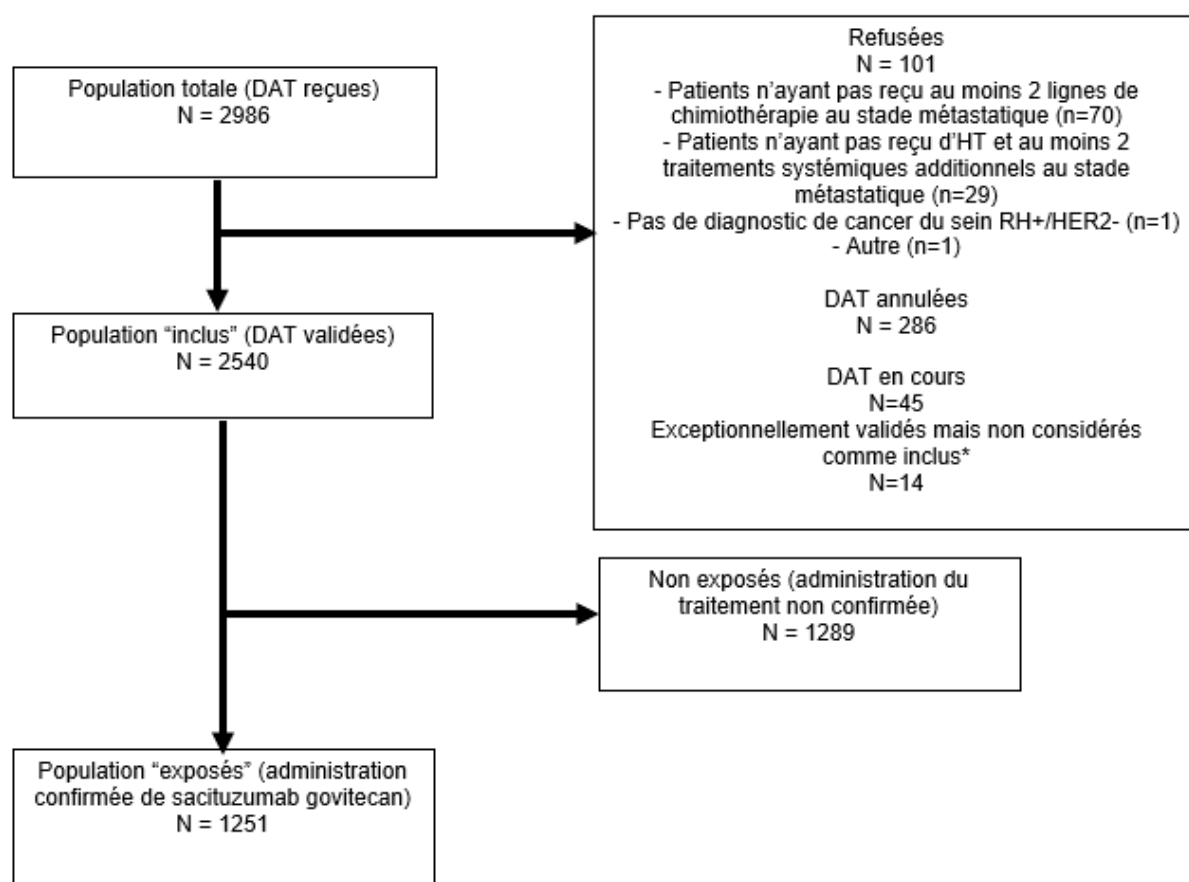
*ces 12 patients correspondent aux 12 patients ne remplissant pas les critères d'éligibilité mais pour lesquels le traitement avait été initié avant la validation de la DAT.

**Un patient supplémentaire a été refusé au cours de la précédente période, mais GILEAD a été informé en août 2024 que le traitement a été initié en mai 2023, malgré la non-éligibilité de la patiente. Ces 13 patients sont décrits dans la section e)

Depuis le début de l'AP, 2986 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 2540 patients ont été inclus (**Figure 2**). Pour 14 patients, les critères d'éligibilité n'étaient pas remplis (les patients avaient précédemment reçu 2 traitements systémiques additionnels dont une seule chimiothérapie au stade métastatique) mais le traitement avait déjà été initié avant validation de la DAT. Pour des raisons de continuité de traitement, les patients ont été validés dans l'AP mais non inclus dans les analyses suivantes, et le traitement a pu être poursuivi de façon exceptionnelle (cf. section e).

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 1251 patients (49,3 % des patients inclus). Ces patients sont considérés comme étant la population exposée au traitement.

Figure 2 : Disposition des patients (cumul)



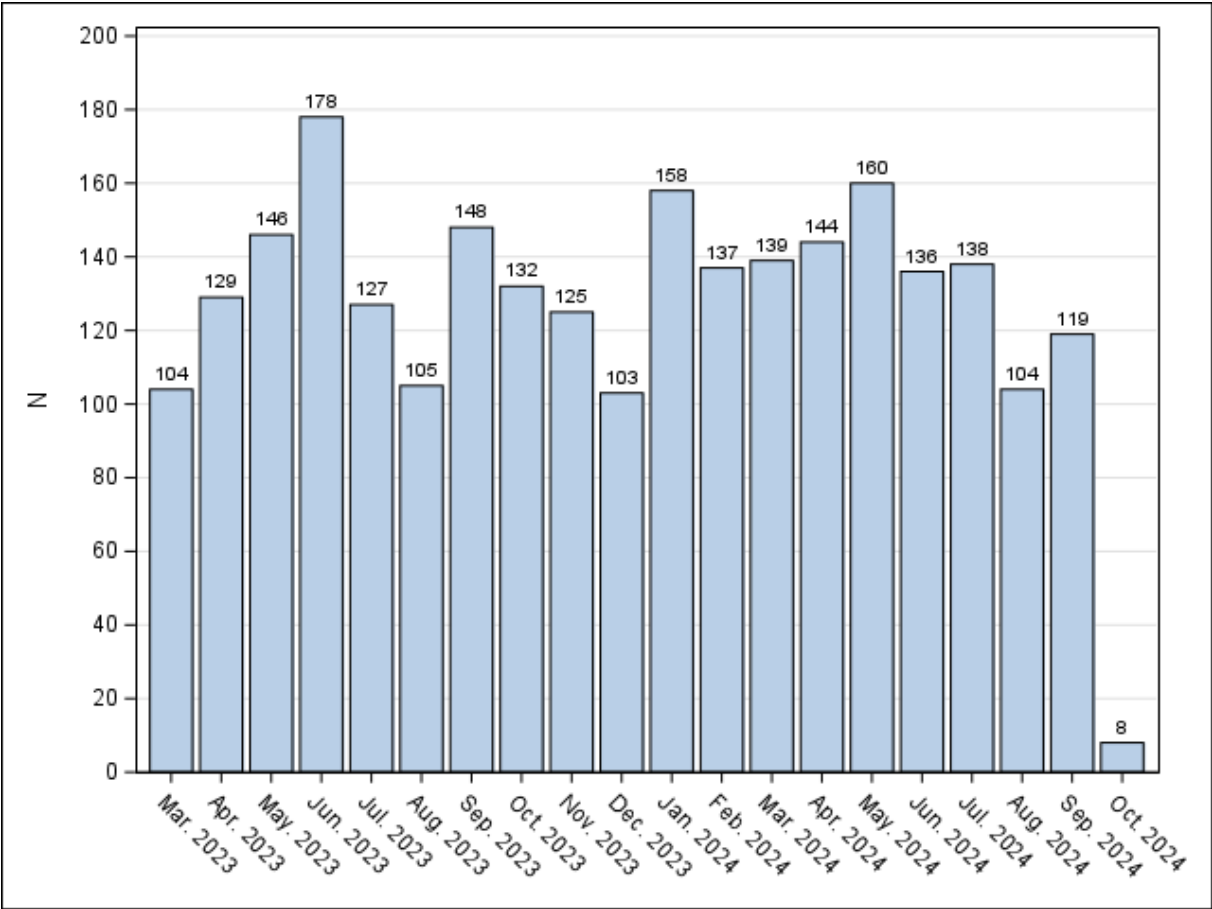
*ces 14 patients correspondent aux 14 patients ne remplissant pas les critères d'éligibilité mais pour lesquels le traitement avait été initié avant la validation de la DAT.

La durée médiane de suivi des 1251 patients considérés comme exposés au traitement était de 2,6 mois (min : 0 – max : 16,5).

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 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.

Le nombre d'inclusions mensuelles est détaillé en [Figure 3](#).

Figure 3 : Nombre de patients inclus par mois* (n=2540)



*Pour rappel, l’AP a débuté le 9 mars 2023 et le cut-off a été effectué le 2 octobre 2024.

Caractéristiques générales des patients

L’âge médian des patients inclus dans l’AP était de 62 ans (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=1594	Total N=2540
Age (ans)	N	1594	2540
	Moyenne ± ET	62.0 ± 11.3	61.6 ± 11.3
	Médiane	63.0	62.0
	Min. ; Max.	29 ; 92	29 ; 92
	Manquant	0	0
Age par classes	< 65 ans	901 (56.5%)	1463 (57.6%)
	≥ 65 ans	693 (43.5%)	1077 (42.4%)
Sexe	Femme	1574 (98.7%)	2513 (98.9%)
	Homme	20 (1.3%)	27 (1.1%)

Caractéristiques de la maladie

Sur l'ensemble des patients inclus dans l'AP, le délai médian depuis le diagnostic initial du cancer du sein était de 8,6 ans (min : 0,4 ; max : 40,2). Les autres caractéristiques sont présentées dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Caractéristiques du cancer du sein au diagnostic initial chez les patients inclus

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=1594	Total N=2540
Délai depuis le diagnostic initial (ans)	N	1594	2540
	Moyenne ± ET	10.47 ± 7.10	10.47 ± 7.03
	Médiane	8.50	8.60
	Min. ; Max.	0.4 ; 39.3	0.4 ; 40.2
	Manquant	0	0
Classification TNM - Stade T	T0	12 (0.8%)	17 (0.7%)
	T1	156 (9.8%)	249 (9.8%)
	T1a	9 (0.6%)	11 (0.4%)
	T1b	36 (2.3%)	57 (2.2%)
	T1c	167 (10.5%)	268 (10.6%)
	T2	672 (42.2%)	1067 (42.1%)
	T2a	9 (0.6%)	16 (0.6%)
	T2b	17 (1.1%)	32 (1.3%)
	T3	233 (14.6%)	374 (14.7%)
	T3b	1 (0.1%)	1 (0%)
	T4	163 (10.2%)	260 (10.2%)
	Tx	116 (7.3%)	185 (7.3%)
	Manquant	3	3
Classification TNM - Stade N	N0	460 (28.9%)	709 (27.9%)
	N1	622 (39.1%)	1025 (40.4%)
	N1b	1 (0.1%)	1 (0%)
	N2	235 (14.8%)	385 (15.2%)
	N3	128 (8%)	194 (7.6%)
	Nx	146 (9.2%)	223 (8.8%)
	Manquant	2	3
Classification TNM - Stade M	M0	1134 (71.2%)	1809 (71.2%)
	M1	447 (28.1%)	714 (28.1%)
	M1a	3 (0.2%)	3 (0.1%)
	M1b	2 (0.1%)	2 (0.1%)
	M1c	6 (0.4%)	10 (0.4%)
	MX	1 (0.1%)	1 (0%)
	Manquant	1	1
Type de cancer du sein au diagnostic initial	HR+	1564 (98.2%)	2490 (98.1%)
	HER2+	24 (1.5%)	39 (1.5%)

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=1594	Total N=2540
Sous-type	TNBC	5 (0.3%)	9 (0.4%)
	Manquant	1	2
	Luminal A	515 (32.3%)	847 (33.4%)
	Luminal B (HER2-)	958 (60.1%)	1507 (59.4%)
	Luminal B (HER2+)	111 (7%)	166 (6.5%)
	TN	9 (0.6%)	18 (0.7%)
	Manquant	1	2

Depuis le début de l'AP, 2270 patients (90,5 %) sur 2540 avaient un score ECOG compris entre 0 et 1. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 4,5 ans (min : 0,1 – max : 33,7). Les localisations métastatiques étaient majoritairement au niveau des os (2049 ; 80,9 %), du foie (1358 ; 53,6 %) puis, dans une moindre mesure, au niveau des ganglions lymphatiques (1099 ; 43,4 %) et des poumons (697 ; 27,5 %). 221 patients (8,7 %) présentaient des métastases cérébrales.

Tableau 3 : Caractéristiques du cancer du sein au stade avancé chez les patients inclus

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=1594	Total N=2540
Expression des récepteurs endocriniens	Positif	1594 (100%)	2540 (100%)
Score IHC	0	923 (57.9%)	1553 (61.1%)
	1+	404 (25.3%)	611 (24.1%)
	2+	267 (16.8%)	376 (14.8%)
Statut ISH	Négatif	555 (34.8%)	828 (32.6%)
	NR	1038 (65.2%)	1711 (67.4%)
	Manquant	1	1
IHC/ISH	IHC 0 / ISH manquant	1 (0.1%)	1 (0%)
	IHC 0 / ISH négatif	189 (11.9%)	290 (11.4%)
	IHC 0 / ISH NR	733 (46%)	1262 (49.7%)
	IHC 1+ / ISH négatif	99 (6.2%)	162 (6.4%)
	IHC 1+ / ISH NR	305 (19.1%)	449 (17.7%)
	IHC 2+ / ISH négatif	267 (16.8%)	376 (14.8%)
Mutation BRCA1/2	Oui	53 (3.4%)	88 (3.5%)
	Non	935 (59.7%)	1483 (59.3%)
	NR	577 (36.9%)	928 (37.1%)
	Manquant	29	41

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=1594	Total N=2540
Tumeur non résécable	Non	726 (45.6%)	1155 (45.5%)
	Oui	867 (54.4%)	1384 (54.5%)
	Manquant	1	1
Stade métastatique	Non	3 (0.2%)	6 (0.2%)
	Oui	1591 (99.8%)	2534 (99.8%)
Statut tumoral	Tumeur non résécable seulement	3 (0.2%)	6 (0.2%)
	Stade métastatique seulement	726 (45.5%)	1155 (45.5%)
	Tumeur non résécable + stade métastatique	864 (54.2%)	1378 (54.3%)
	Stade métastatique + tumeur non résécable inconnue	1 (0.1%)	1 (0%)
Nombre de sites métastatiques	1	376 (23.6%)	597 (23.6%)
	2	581 (36.5%)	901 (35.6%)
	3	434 (27.3%)	676 (26.7%)
	4	162 (10.2%)	282 (11.1%)
	5	33 (2.1%)	60 (2.4%)
	6	5 (0.3%)	16 (0.6%)
	7	0 (0%)	2 (0.1%)
Localisation(s) actuelle(s) des métastases	Os	1278 (80.3%)	2049 (80.9%)
	Foie	822 (51.7%)	1358 (53.6%)
	Ganglions lymphatiques	702 (44.1%)	1099 (43.4%)
	Poumon	434 (27.3%)	697 (27.5%)
	SNC	139 (8.7%)	221 (8.7%)
	Péritoine	100 (6.3%)	166 (6.6%)
	Peau	78 (4.9%)	135 (5.3%)
	Plèvre	61 (3.8%)	111 (4.4%)
	Autre	31 (1.9%)	53 (2.1%)
	Glandes surrénales	19 (1.2%)	38 (1.5%)
	Génitale	8 (0.5%)	17 (0.7%)
	Digestif	8 (0.5%)	15 (0.6%)
	Péricarde	3 (0.2%)	6 (0.2%)
Délai depuis le diagnostic de la maladie métastatique (ans)	N	1590	2533
	Moyenne ± ET	5.16 ± 3.29	5.17 ± 3.32
	Médiane	4.40	4.50
	Min. ; Max.	0.1 ; 33.7	0.1 ; 33.7
	Manquant	1	1
Statut ECOG	0	425 (27%)	684 (27.3%)
	1	1017 (64.5%)	1586 (63.2%)

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=1594	Total N=2540
	2	133 (8.4%)	230 (9.2%)
	3	1 (0.1%)	7 (0.3%)
	4	0 (0%)	1 (0%)
	Manquant	18	32
Mutation UGT1A1	Non	105 (6.7%)	160 (6.4%)
	Oui	5 (0.3%)	10 (0.4%)
	NR/inconnue	1465 (93%)	2339 (93.2%)
	Manquant	19	31
Autre cancer datant de moins de 5 ans	Non	1539 (98%)	2458 (98.1%)
	Oui	31 (2%)	47 (1.9%)
	Manquant	24	35

Concernant les antécédents de traitement reçus, 1617 patients (63,7 %) avaient reçu au moins 5 lignes de traitement au stade métastatique de la maladie ([Tableau 4](#)).

Tableau 4 : Traitements antérieurs du cancer du sein des patients inclus

Variables		Période 2 (3/10/2023- 2/10/2024) N=1594	Total N=2540
Chirurgie du cancer du sein primitif	Non	344 (21.7%)	543 (21.5%)
	Oui	1242 (78.3%)	1988 (78.5%)
	Manquant	8	9
Radiothérapie au stade précoce	Non	464 (29.6%)	741 (29.6%)
	Oui	1101 (70.4%)	1763 (70.4%)
	Manquant	29	36
Traitement néoadjuvant	Non	1314 (82.5%)	2096 (82.6%)
	Oui	278 (17.5%)	442 (17.4%)
	Manquant	2	2
Traitement adjuvant	Non	535 (33.6%)	850 (33.5%)
	Oui	1058 (66.4%)	1689 (66.5%)
	Manquant	1	1
Traitement néoadjuvant et/ou adjuvant	Traitement néoadjuvant et adjuvant	240 (15.1%)	377 (14.9%)
	Traitement adjuvant uniquement	818 (51.4%)	1312 (51.7%)
	Traitement néoadjuvant uniquement	38 (2.4%)	65 (2.6%)
	Pas de traitement néoadjuvant et adjuvant	495 (31.1%)	783 (30.9%)
	Manquant	3	3

Variables		Période 2 (3/10/2023- 2/10/2024) N=1594	Total N=2540
Traitement métastatique : nombre total de	2	13 (0.8%)	21 (0.8%)
lignes reçues (incluant les lignes	3	248 (15.6%)	353 (13.9%)
de traitement à base d'hormonothérapie)	4	364 (22.8%)	549 (21.6%)
	5	369 (23.1%)	573 (22.6%)
	6+	600 (37.6%)	1044 (41.1%)

Caractéristiques des prescripteurs

Depuis le début de l'AP, 593 médecins répartis dans 263 centres ont inclus au moins un patient dans cet accès précoce.

La région la plus représentée en nombre de médecins actifs (152 ; 21,0 %) et de patients inclus (513 ; 20,2 %) est l'Ile-de-France ([Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Répartition géographique des médecins et des patients inclus (cumul)

Région	Nombre de médecins actifs (N=723)	Nombre de patients inclus (N=2540)
Île-de-France	152 (21.0%)	513 (20.2%)
Auvergne-Rhône-Alpes	92 (12.7%)	265 (10.4%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	61 (8.4%)	279 (11.0%)
Nouvelle-Aquitaine	59 (8.2%)	192 (7.6%)
Hauts-de-France	58 (8.0%)	231 (9.1%)
Grand-Est	55 (7.6%)	232 (9.1%)
Occitanie	55 (7.6%)	181 (7.1%)
Bretagne	43 (5.9%)	126 (5.0%)
Normandie	38 (5.3%)	122 (4.8%)
Pays de la Loire	35 (4.8%)	128 (5.0%)
Bourgogne-Franche-Comté	29 (4.0%)	131 (5.2%)
Centre-Val de Loire	25 (3.5%)	76 (3.0%)
Corse	7 (1.0%)	14 (0.6%)
La Réunion	5 (0.7%)	12 (0.5%)
Martinique	4 (0.6%)	8 (0.3%)
Monaco	3 (0.4%)	11 (0.4%)
Nouvelle-Calédonie	3 (0.4%)	6 (0.2%)
Guadeloupe	2 (0.3%)	5 (0.2%)
Polynésie française	2 (0.3%)	7 (0.3%)
Guyane	1 (0.1%)	1 (0.0%)

Les types de structure où exerçaient les médecins actifs sont présentés dans le [Tableau 6](#).

Tableau 6 : Nombre de médecins actifs par type de structure (cumul)

Type de structure	Nombre de sites (N=304)	Nombre et % de médecins actifs (N=723)
CHG (Centre Hospitalier Général)	119 (39.1%)	215 (29.7%)
Centre Privé	89 (29.3%)	183 (25.3%)
CHU (Centre Hospitalier Universitaire)	52 (17.1%)	138 (19.1%)
CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer)	42 (13.8%)	216 (29.9%)
Divers	2 (0.7%)	4 (0.6%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

La durée médiane de suivi des 1251 patients exposés au traitement était de 2,6 mois (min : 0 – max : 16,5).

Les patients ont reçu un nombre médian de 3 cycles de traitement.

Au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de dose a été rapportée chez 648 patients (51,8 %) ([Tableau 7](#)).

Tableau 7 : Exposition au traitement

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=681	Total N=1251
Dose reçue au C1J1 (mg/kg)	N	676	1246
	Moyenne ± ET	9.509 ± 1.085	9.554 ± 1.060
	Médiane	10.000	10.000
	Min. ; Max.	5 ; 10	5 ; 10
	Manquant	5 (0.7%)	5 (0.4%)
Nombre de cycles reçus	N	681	1251
	Moyenne ± ET	4.0 ± 2.8	4.4 ± 3.4
	Médiane	3.0	3.0
	Min. ; Max.	1 ; 15	1 ; 24
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nombre de cycles reçus	1	128 (18.8%)	204 (16.3%)
	2	102 (15.0%)	161 (12.9%)
	3	144 (21.1%)	282 (22.5%)
	4	100 (14.7%)	187 (14.9%)
	5	51 (7.5%)	88 (7.0%)
	6	50 (7.3%)	96 (7.7%)
	7	24 (3.5%)	50 (4.0%)
	8	19 (2.8%)	45 (3.6%)
	9	28 (4.1%)	41 (3.3%)
	10	13 (1.9%)	22 (1.8%)

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=681	Total N=1251
	11	3 (0.4%)	12 (1.0%)
	12	9 (1.3%)	19 (1.5%)
	13	5 (0.7%)	13 (1.0%)
	14	3 (0.4%)	12 (1.0%)
	15	2 (0.3%)	4 (0.3%)
	16	0 (0.0%)	2 (0.2%)
	18	0 (0.0%)	3 (0.2%)
	19	0 (0.0%)	2 (0.2%)
	20	0 (0.0%)	5 (0.4%)
	21	0 (0.0%)	2 (0.2%)
	24	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Au moins une interruption temporaire ou une modification de dose	Non	54 (7.9%)	105 (8.4%)
	Oui	314 (46.1%)	648 (51.8%)
	Manquant	313 (46.0%)	498 (39.8%)
Au moins une interruption temporaire	Non	122 (17.9%)	246 (19.7%)
	Oui	244 (35.8%)	505 (40.4%)
	Manquant	315 (46.3%)	500 (40.0%)
Au moins une modification de dose	Non	168 (24.7%)	342 (27.3%)
	Oui	197 (28.9%)	408 (32.6%)
	Manquant	316 (46.4%)	501 (40.0%)

Un arrêt de traitement a été rapporté chez 892 patients (71,3 %) dont 711 (79,7 %) pour progression de la maladie et 110 (12,3 %) pour décès. La durée médiane de traitement chez ces patients pour lesquels une fiche d'arrêt a été reçue était de 2,5 mois [min : 0 – max : 15,8]. Trois-cent-cinquante-neuf patients (28,7 %) étaient toujours sous traitement ou perdus de vue au moment de l'analyse ([Tableau 8](#)).

Tableau 8 : Arrêts de traitement des patients exposés

Variables		Période 2 (3/10/2023-2/10/2024) N=681	Total N=1251
Arrêt de traitement	Non	297 (43.6%)	359 (28.7%)
	Oui	384 (56.4%)	892 (71.3%)
Raison d'arrêt de traitement*	Progression de la maladie	298 (77.6%)	711 (79.7%)
	Décès	52 (13.5%)	110 (12.3%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	22 (5.7%)	45 (5.0%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement	12 (3.1%)	27 (3.0%)

Variables		Période 2 (3/10/2023- 2/10/2024) N=681	Total N=1251
	Effet thérapeutique non satisfaisant	11 (2.9%)	23 (2.6%)
	Autre	6 (1.6%)	17 (1.9%)
	Ne remplit plus les critères d'éligibilité	0 (0.0%)	2 (0.2%)
	Patient perdu de vue	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Raison du décès	Décès lié à la progression de la maladie	44 (86.3%)	91 (83.5%)
	Autre raison	5 (9.8%)	11 (10.1%)
	Décès lié à un effet indésirable	1 (2%)	5 (4.6%)
	Décès lié à un effet indésirable et autre raison	1 (2%)	1 (0.9%)
	Décès lié à la progression de la maladie et autre raison	0 (0%)	1 (0.9%)
	Manquant	1	1
Durée de traitement (mois) (pour les patients ayant arrêté le traitement)	N	384	891
	Moyenne ± ET	2.62 ± 1.82	3.04 ± 2.26
	Médiane	2.30	2.50
	Min. ; Max.	0 ; 15.8	0 ; 15.8
	Manquant	0	1
Principales posologies à l'arrêt (mg/kg)	10	215 (56.7%)	493 (56.3%)
	7.5	61 (16.1%)	143 (16.3%)
	8	26 (6.9%)	67 (7.6%)
	5	21 (5.5%)	46 (5.3%)
	7	14 (3.7%)	32 (3.7%)
	Manquant	5	16

*Plusieurs raisons pouvaient être cochées pour un même patient.

c. Données d'efficacité

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

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

Il a été observé que les données collectées depuis le début de l'AP ne pouvaient être interprétées en raison d'un taux élevé de données manquantes et d'une durée médiane de suivi courte. En effet, dans le contexte d'un AP, les données ne faisant pas l'objet d'un monitoring, un nombre important de patients a été censuré, du fait du nombre élevé de fiches de suivi manquantes. 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 : 2,6 mois). Ceci induit des biais d'analyse et d'interprétation.

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée par l'auto-questionnaire EORTC QLQ-C30. Il devait être complété par le patient avant l'initiation du traitement puis 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 :

- Amélioration du score de santé globale, de la fonction émotive, de la douleur, de l'insomnie et de la constipation ;
- Aucune modification notable des scores de la fonction physique, de la limitation dans les activités quotidiennes, de la fonction cognitive, de la fonction sociale, des problèmes financiers ainsi que de la fatigue, de la dyspnée et de la perte d'appétit ;
- Dégradation des scores concernant les nausées et vomissements ainsi que les diarrhées.

L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par le nombre de patients ayant complété le questionnaire de qualité de vie avant et après l'initiation du traitement (462 ; 36,9 %).

e. Données nationales de pharmacovigilance

Ces données contiennent les cas reçus par Gilead dans le cadre de cet accès précoce.

Données collectées pendant la période (du 03 octobre 2023 au 02 octobre 2024)

Sur cette période, 20 cas de pharmacovigilance reliés au TRODELVY®, dont 19 graves, ont été rapportés. Parmi les 19 cas graves, 2 étaient d'évolution fatale.

Ces 20 cas rapportaient 37 effets indésirables (EI), dont 26 attendus et 11 inattendus.

Les 10 EI inattendus graves étaient les suivants : insuffisance médullaire (2), Progression de la maladie (2), Détérioration de l'état général, Cholestase, Cytolyse hépatique, Hyperkaliémie, AVC, Alvéolite.

Les 2 cas d'évolution fatale étaient les suivants :

- Une patiente née en 1939 est décédée en raison de la progression de la maladie (EI inattendu) après un cycle et demi de TRODELVY®. Le médecin n'a pas renseigné le lien de causalité. Gilead a considéré l'événement comme grave et relié au TRODELVY®.
- Une femme de 65 ans a présenté un AVC ischémique (EI inattendu) 115 jours après l'initiation de TRODELVY® conduisant au décès. Ce cas de pharmacovigilance a été déclaré auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) par le médecin et a été identifiés dans la base de données Européenne de pharmacovigilance Eudravigilance. Le médecin n'a pas renseigné le lien de causalité. Gilead a considéré l'événement comme grave et relié au TRODELVY®.

Dix cas ont rapporté des modifications de traitement suite à des effets indésirables (EI) : réduction de dose et arrêt de traitement. La plupart de ces EI sont attendus, et le RCP de Trodelvy mentionne en section 4.2 les recommandations concernant la réduction de dose ou l'interruption du traitement en cas de survenue de ces EI.

Au cours de la période, 13 cas décrivant des situations particulières ont été rapportés. Ces 13 cas rapportaient une utilisation hors AMM : initiation du TRODELVY® avant que la DAT ne soit évaluée, chez des patients ne remplissant pas les critères d'éligibilité du PUT-RD (les patients avaient précédemment reçu 2 traitements systémiques additionnels dont une seule chimiothérapie au stade métastatique). Le traitement ayant été initié avant validation de la demande d'accès au traitement, celui-ci a été continué de façon exceptionnelle pour ne pas rompre la continuité de traitement (cf. section a).

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AP durant la période considérée.

Données cumulées (depuis le 09 mars 2023)

Au total, 24 rapports de pharmacovigilance reliés au TRODELVY®, dont 23 graves, ont été rapportés. Parmi les 23 cas graves, 2 étaient d'évolution fatale.

Ces 24 cas rapportaient 47 effets indésirables (EI), dont 34 attendus et 13 inattendus.

Les 12 EI inattendus graves étaient les suivants : insuffisance médullaire (2), Progression de la maladie (2), Agranulocytose, Détérioration de l'état général, Cholestase, Cytolyse hépatique, Hyperkaliémie, Hypochlorémie, AVC, Alvéolite.

Les 2 cas d'évolution fatale sont les mêmes que ceux rapportés sur la période et décrits ci-dessus.

Treize cas ont rapporté des modifications de traitement suite à des effets indésirables (EI) : réduction de dose et arrêt de traitement. La plupart de ces EI sont attendus, et le RCP de Trodelvy mentionne en section 4.2 les recommandations concernant la réduction de dose ou l'interruption du traitement en cas de survenue de ces EI.

Au total, 15 cas décrivant des situations particulières ont été rapportés.

- 14 cas rapportaient une utilisation hors AMM : initiation du TRODELVY® avant que la DAT ne soit évaluée, chez des patients ne remplissant pas les critères d'éligibilité du PUT-RD (les patients avaient précédemment reçu 2 traitements systémiques additionnels dont une seule chimiothérapie au stade métastatique). Le traitement ayant été initié avant validation de la demande d'accès au traitement, celui-ci a été continué de façon exceptionnelle pour ne pas rompre la continuité de traitement (cf. section a).

- Une erreur médicamenteuse : administration du traitement sur une durée plus courte que celle recommandée (perfusion en 30 min au lieu de 1 à 2h). Ce n'était pas la 1^{ère} dose reçue par la patiente.

3- Conclusion

Ce résumé couvre les données collectées sur la seconde période de cet accès précoce (AP) allant du 3 octobre 2023 jusqu'au 2 octobre 2024, ainsi que les données cumulées depuis le 9 mars 2023.

Au cours de cette période, 1881 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 1594 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été collectées pour 681 patients (42,7 % des patients inclus).

Depuis le début de l'AP, 2986 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 2540 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été collectées pour 1251 patients (49,3 % des patients inclus).

L'âge médian des 2540 patients inclus dans l'AP était de 62 ans, 2270 patients (90,5 %) avaient un score ECOG de 0 ou 1, 53,6 % des patients (n=1358) présentaient des métastases hépatiques et 8,7 % (n=221) des métastases cérébrales. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 4,5 ans (min : 0,1 – max : 33,7). Les patients inclus dans cet AP étaient lourdement prétraités, avec 63,7 % (n=1617) d'entre eux qui avaient reçu au moins 5 lignes de traitement au stade métastatique de la maladie.

Selon les données collectées, les 1251 patients considérés comme exposés au traitement ont reçu un nombre médian de 3 cycles de traitement. La durée médiane de suivi était de 2,6 mois (min : 0 – max : 16,5). Au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de dose a été rapportée chez 648 patients (51,8 %). Un arrêt de traitement a été rapporté chez 892 patients (71,3 %) dont 711 (79,7 %) pour progression de la maladie et 110 (12,3 %) pour décès et 359 patients (28,7 %) étaient toujours sous traitement ou perdus de vue.

Concernant l'analyse des données d'efficacité, il a été observé que les données collectées depuis le début de l'AP ne pouvaient être interprétées en raison d'un taux élevé de données manquantes et d'une durée médiane de suivi courte.

Concernant l'analyse des données de qualité de vie, après une durée médiane de suivi de 2,6 mois, aucune dégradation du score de santé globale n'a été observée chez les patients ayant reçu le TRODELVY®. Quelques scores de qualité de vie ont été améliorés au cours du suivi, notamment les scores de la fonction émotive ainsi que les scores de symptômes suivants : douleur, insomnie et constipation. D'un autre côté, une dégradation des scores a été observée pour les symptômes suivants : diarrhées, nausée et vomissements. 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 (36,9 %).

Concernant les données de pharmacovigilance recueillies, sur la période, 20 rapports de pharmacovigilance incluant 37 effets indésirables ont été rapportés (26 attendus et 11 inattendus). Parmi ces 20 rapports, 19 étaient considérés comme graves (dont

2 d'évolution fatale). Les deux cas d'évolution fatale rapportaient des effets indésirables inattendus ayant conduit au décès : progression de la maladie et AVC ischémique. La causalité n'a pas été rapportée par le notificateur ; les cas ont été considérés comme liés au traitement par le laboratoire, par mesure conservatrice.

Depuis le début de l'AP, 24 rapports de pharmacovigilance incluant 47 effets indésirables ont été rapportés (34 attendus et 13 inattendus). Parmi ces 24 rapports, 23 étaient considérés comme graves (dont 2 d'évolution fatale). De plus, 15 cas de situations ont été rapportés dont 14 utilisations hors AMM (initiation du TRODELVY® avant que la DAT ne soit évaluée, chez des patients ne remplissant pas les critères d'éligibilité du PUT-RD).

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 atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique* » reste donc inchangé.