
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce

TRODELVY – sacituzumab govitecan

Rapport n° 1 - Période du 2 novembre 2021 au 31 mars 2022

1- Introduction

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

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

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

2- Données recueillies

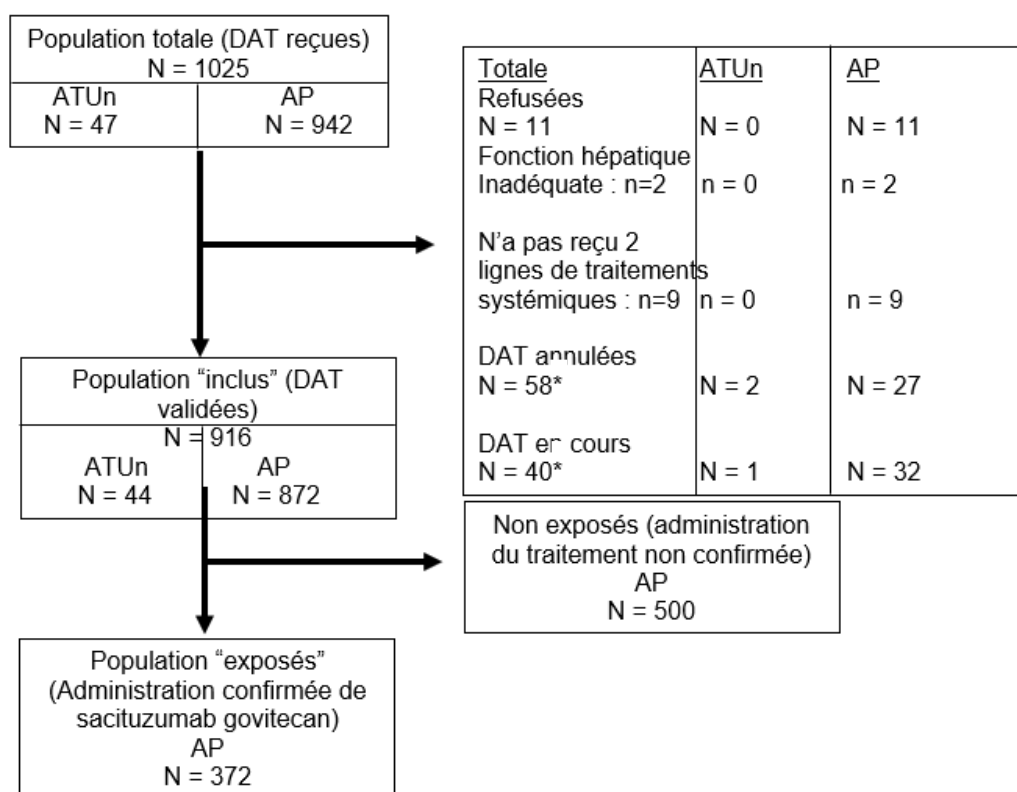
Au cours de la période couverte par ce rapport, 237 centres, représentés par 486 médecins ayant inclus au moins un patient, ont participé à l'Accès Précoce (AP).

Tableau 1 : Répartition géographique des médecins et des patients inclus

Région	Nombre de médecins actifs (N=486)	Nombre de patients inclus (N=916)
Île-de-France	93 (19.1%)	184 (20.1%)
Auvergne-Rhône-Alpes	52 (10.7%)	82 (9%)
Hauts-de-France	47 (9.7%)	95 (10.4%)
Occitanie	41 (8.4%)	88 (9.6%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	39 (8%)	87 (9.5%)
Nouvelle-Aquitaine	37 (7.6%)	57 (6.2%)
Grand-Est	36 (7.4%)	78 (8.5%)
Bretagne	31 (6.4%)	60 (6.6%)
Pays de la Loire	28 (5.8%)	49 (5.3%)
Normandie	27 (5.6%)	41 (4.5%)
Centre-Val de Loire	20 (4.1%)	33 (3.6%)
Bourgogne-Franche-Comté	18 (3.7%)	33 (3.6%)
La Réunion	5 (1%)	9 (1%)
Corse	5 (1%)	8 (0.9%)
Guadeloupe	2 (0.4%)	3 (0.3%)
Martinique	1 (0.2%)	4 (0.4%)
Guyane	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Polynésie française	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Monaco	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Nouvelle-Calédonie	1 (0.2%)	1 (0.1%)

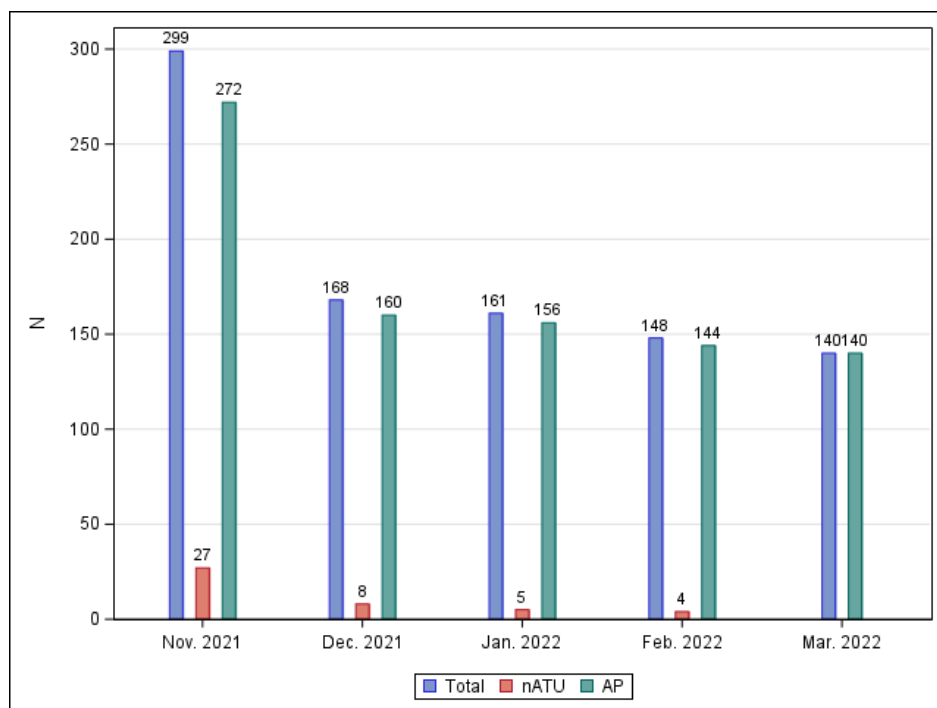
Au cours de la période couverte par ce rapport, 1025 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues, dont 47 issues de patients ayant initié leur traitement dans le cadre d'ATUn et 36 d'origine inconnue (demande annulée pour 29 patients, 7 en cours de traitement). Le détail est présenté en Figure 1.

Figure 1 : Disposition des patients



Le nombre d'inclusions mensuelles est détaillé en Figure 2

Figure 2 : Nombre de patients inclus par mois



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

2.1.1. Suivi des patients

47 Demandes d'Accès au Traitement (DAT) ont été reçues et 44 patients ont été inclus. Le délai moyen entre l'initiation de traitement dans le cadre de l'ATUn et l'inclusion dans l'AP était de 4,3 mois [min : 0,5 – max : 11,4]. Aucun suivi n'a été collecté pour ces patients car non requis, à l'exception des fiches d'arrêt de traitement. Sur les 44 patients, 15 ont arrêté le traitement, principalement en raison d'une progression de la maladie (12 patients, soit 80%).

2.1.2. Caractéristiques générales des patients et de la maladie

L'âge médian pour ces 44 patients était de 50.5 ans. 97.7% avaient un score ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était de 2.15 ans (min : 0,4 – max : 9). 15.9% des patients présentaient des métastases cérébrales. Tous les patients inclus avaient reçu au moins 2 traitements systémiques au stade métastatique avant de recevoir le sacituzumab govitecan, excepté un patient ayant reçu 1 ligne de traitement au stade métastatique. 20,5% des patients avaient reçu 2 lignes de traitement au stade métastatique, 22,7% en avaient reçu 3 et 54.5% avaient reçu au moins 3 lignes de traitement au stade métastatique.

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

2.2.1. Suivi des patients

942 DAT ont été reçues et 872 patients ont été inclus en accord avec les critères d'éligibilité du PUT-RD. Des données confirmant l'administration du traitement ont été collectées pour 372 patients (42.7% des patients inclus). Ces patients sont considérés comme étant la population exposée au traitement.

De nombreuses actions ont été menées afin d'améliorer le taux de remplissage des fiches de suivi (par exemple : rappels mensuels envoyés par la CRO aux professionnels de santé afin de compléter les données et fiches manquantes, communication par les équipes terrain 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, dans l'attente de la convention type des autorités de santé. Malgré ces actions, un nombre significatif de fiches de suivi reste manquant.

La durée médiane de suivi des 372 patients pour lesquels une confirmation d'exposition a été reçue était de 1,5 mois [min : 0 – max : 4,6].

2.2.2. Caractéristiques générales des patients

Tableau 2 : *Caractéristiques générales des patients inclus (AP)*

Variables		Période N°1 AP N=872
Age (ans)	Moyenne ± ET	57.4 ± 12.5
	Médiane	58.0
	Min. ; Max.	27 ; 89
	Manquant	0
Sexe	Femme	867 (99.5%)
	Homme	4 (0.5%)
	Manquant	1
Poids (kg)	Moyenne ± ET	66.9 ± 14.9
	Médiane	65.0
	Min. ; Max.	35 ; 135
	Manquant	0
Taille (cm)	Moyenne ± ET	163.2 ± 6.5
	Médiane	163.0
	Min. ; Max.	144 ; 190
	Manquant	0
Indice de masse corporelle (kg/m²)	Moyenne ± ET	25.13 ± 5.40
	Médiane	24.20
	Min. ; Max.	13.8 ; 49.1
	Manquant	0
Indice de masse corporelle (classes)	Sous poids	51 (5.8%)
	Poids normal	435 (49.9%)
	Pré-obésité	233 (26.7%)
	Obésité	153 (17.5%)

2.2.3. Caractéristiques de la maladie

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

Variables		Période N°1 AP N=872
Diagnostic initial		
Délai depuis le diagnostic initial (années)	Moyenne ± ET	5.09 ± 5.40
	Médiane	3.20
	Min. ; Max.	0.3 ; 39.8
	Manquant	0

Variables		Période N°1 AP N=872
Classification TNM – Stade T	T0	9 (1.0%)
	T1	74 (8.5%)
	T1a	4 (0.5%)
	T1b	14 (1.6%)
	T1c	64 (7.3%)
	T2	348 (39.9%)
	T2a	7 (0.8%)
	T2b	5 (0.6%)
	T3	163 (18.7%)
	T4	133 (15.3%)
	T4c	1 (0.1%)
	T4d	7 (0.8%)
	Tis	1 (0.1%)
	Tx	41 (4.7%)
	Manquant	1
Classification TNM – Stade N	N0	261 (29.9%)
	N1	331 (38.0%)
	N2	118 (13.5%)
	N3	92 (10.6%)
	Nx	67 (7.7%)
	Manquant	3
Classification TNM – Stade M	M0	667 (76.5%)
	M1	196 (22.5%)
	MX	9 (1%)
	Manquant	0
Type de cancer du sein au diagnostic initial	TNBC	679 (77.9%)
	Non TNBC	193 (22.1%)
	Manquant	0
Stade avancé		
Statut HER2	Négatif	872 (100%)
IHC/ISH	IHC manquant / ISH négatif	3 (0.3%)
	IHC manquant / ISH NR	1 (0.1%)
	IHC 0 / ISH positif	2 (0.2%)
	IHC 0 / ISH négatif	256 (29.4%)
	IHC 0 / ISH NR	438 (50.2%)
	IHC 1+ / ISH positif	1 (0.1%)
	IHC 1+ / ISH négatif	33 (3.8%)
	IHC 1+ / ISH NR	63 (7.2%)
	IHC 2+ / ISH positif	1 (0.1%)
	IHC 2+ / ISH négatif	70 (8.0%)
	IHC 2+ / ISH NR	3 (0.3%)

Variables		Période N°1 AP N=872
	IHC 3+ / ISH NR	1 (0.1%)
Expression des récepteurs endocriniens	Négatif	872 (100%)
Mutation BRCA1/2	Positif	50 (5.7%)
	Négatif	593 (68.2%)
	NR	227 (26.1%)
	Manquant	2
Statut tumoral	Tumeur non résécable seulement	3 (0.3%)
	Stade métastatique seulement	384 (44%)
	Tumeur non résécable + stade métastatique	485 (55.6%)
Nombre de sites métastatiques	1	197 (22.7%)
	2	321 (36.9%)
	3	214 (24.6%)
	4	105 (12.1%)
	5	28 (3.2%)
	6	4 (0.5%)
Localisation(s) actuelle(s) des métastases	Ganglions lymphatiques	516 (59.4%)
	Os	440 (50.6%)
	Poumon	408 (47.0%)
	Foie	298 (34.3%)
	SNC	140 (16.1%)
	Peau	108 (12.4%)
	Plèvre	48 (5.5%)
	Péritoine	29 (3.3%)
	Muscles	19 (2.2%)
	Glandes surrénales	14 (1.6%)
	Sein	12 (1.4%)
	Paroi thoracique	8 (0.9%)
	Péricarde	4 (0.5%)
	Pancréas	3 (0.3%)
	Ganglion lymphatique médiastinal	2 (0.2%)
	Ovaires	2 (0.2%)
	Rate	2 (0.2%)
	Ganglion lymphatique thoracique	2 (0.2%)
	Rein	1 (0.1%)
	Estomac	1 (0.1%)
	Ganglion lymphatique axillaire	1 (0.1%)

Variables		Période N°1 AP N=872
	Autre	7 (0.8%)
Délai depuis le diagnostic de la maladie métastatique (années)	Moyenne ± ET	1.88 ± 1.86
	Médiane	1.30
	Min. ; Max.	0 ; 18
	Manquant	4
Statut ECOG	0	315 (36.2%)
	1	474 (54.5%)
	2	73 (8.4%)
	3	7 (0.8%)
	Manquant	3
Autre cancer datant de moins de 5 ans	Non	859 (98.5%)
	Oui	13 (1.5%)

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

Variables	Période N°1 AP N=872	
Chirurgie du cancer du sein primitif	Non	149 (17.1%)
	Oui	723 (82.9%)
Radiothérapie au stade précoce	Non	210 (24.1%)
	Oui	662 (75.9%)
Traitement néo-adjuvant	Non	473 (54.2%)
	Oui	399 (45.8%)
Traitement adjuvant	Non	401 (46.0%)
	Oui	471 (54.0%)
Traitement néo-adjuvant et adjuvant	Non	670 (76.8%)
	Oui	202 (23.2%)
Traitement métastatique : nombre de lignes reçues	1	179 (20.5%)
	2	267 (30.6%)
	3	183 (21.0%)
	4	113 (13%)
	5	67 (7.7%)
	6+	63 (7.2%)

2.3. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 5 : Exposition au traitement (AP)

Variable(s)		Période N°1 AP N=372
Nombre de cycles reçus	Moyenne $\pm$ ET	2.3 $\pm$ 1.4
	Médiane	2.0
	Min. ; Max.	1 ; 7
	Manquant	0
Nombre de cycles reçus	1	144 (38.7%)
	2	82 (22.0%)
	3	67 (18.0%)
	4	43 (11.6%)
	5	26 (7.0%)
	6	9 (2.4%)
	7	1 (0.3%)
Au moins une interruption temporaire ou une modification de dose	Non	10 (2.7%)
	Oui	97 (26.1%)
	Manquant	265 (71.2%)
Au moins une interruption temporaire	Non	28 (7.5%)
	Oui	80 (21.5%)
	Manquant	264 (71.0%)
Au moins une modification de dose	Non	55 (14.8%)
	Oui	49 (13.2%)
	Manquant	268 (72.0%)

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

Variable(s)		Période N°1 AP N=372
Arrêt de traitement	Non	284 (76.3%)
	Oui	88 (23.7%)
Arrêt de traitement (N=88)		
Raison d'arrêt de traitement	Progression de la maladie	49 (55.7%)
	Décès	29 (33.0%)
	<i>Décès lié à un effet indésirable</i>	3 (10.3%)
	<i>Décès lié à la progression de la maladie</i>	23 (79.3%)
	<i>Autre</i>	3 (10.3%)
	Fin de traitement (définie dans le RCP)	2 (2.3%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	2 (2.3%)
	Ne remplit plus les critères d'éligibilité	2 (2.3%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement	1 (1.1%)
	<i>Manquant</i>	3 (3.4%)
Durée de traitement des patients pour lesquels une fiche de fin de traitement a été reçue (mois)	Moyenne ± ET	1.60 ± 1.09
	Médiane	1.50
	Min. ; Max.	0 ; 4.4
	<i>Manquant</i>	4 (4.5%)
Posologie à l'arrêt (mg/kg)	10	63 (71.6%)
	7.5	11 (12.5%)
	5	3 (3.4%)
	7	2 (2.3%)
	5.5	1 (1.1%)
	8	1 (1.1%)
	<i>Manquant</i>	7 (8%)

2.4. 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 au cours de cette 1^{ère} période de l'AP étaient non matures et ne pouvaient être interprétées, même si le délai médian jusqu'à événement a été atteint pour la variable « temps jusqu'à arrêt de traitement ou décès ». 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 et de la courte

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

2.5. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée par l'auto-questionnaire EORTC QLQ-C30. Il devait être complété par le patient avant l'initiation du traitement puis avant chaque cycle jusqu'au 4ème cycle, puis tous les 2 cycles jusqu'à la fin du traitement.

Les principales observations des premières analyses de qualité de vie sont les suivantes :

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

L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par le nombre de patients ayant rempli les questionnaires de qualité de vie (27.6%)

2.6. Données nationales de pharmacovigilance

Les données décrites dans cette section couvrent la période du 2 Novembre 2021 au 30 Mars 2022.

2.6.1. Données issues des patients passés de l'ATUn vers l'AP

2.6.1.1 Informations générales

Sur cette période, 15 cas reliés au sacituzumab govitecan, dont 11 graves, ont été rapportés. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

Ces 15 cas rapportaient 24 effets indésirables (EI) dont 8 attendus et 16 inattendus.

Les effets indésirables les plus rapportés ont été :

- Dans la classe de Systèmes d'organes (SOC) « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » : 9 EI (37,5 % du total des EI) dont 6 graves incluant 5 EI inattendus (« progression de la maladie »)
- Dans la SOC « Affections gastro-intestinales » : 5 EI (20,8 % du total des EI) dont 2 graves incluant 2 EI attendus (« diarrhée », « colite neutropénique ») et 1 EI inattendu non grave (« dyspepsie »)

SOC	PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	1				1	
	Haematotoxicity		1				1
	Neutropenia			1		1	
	Thrombocytopenia				1		1
Congenital, familial and genetic disorders	Aplasia				1		1
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	1		2		3	
	Dyspepsia				1		1
	Neutropenic colitis	1				1	
General disorders and administration site conditions	Asthenia				2		2
	Disease progression		5				5
	Drug ineffective	1				1	
	Mucosal inflammation				1		1
Investigations	General physical condition abnormal				1		1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Acute myeloid leukaemia		1				1
	Breast cancer metastatic		1				1
	Neoplasm progression		1				1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus			1		1	
Total		4	9	4	7	8	16

2.6.1.2 Interruptions de traitement

Un cas (thrombopénie et leucémie aiguë myéloblastique) a conduit à une interruption de traitement.

2.6.1.3 Situations particulières

Quatre situations particulières, dont 3 utilisations hors AMM et un cas d'inefficacité du traitement avec progression de la maladie ont été rapportées.

Aucun signal de sécurité concernant sacituzumab govitecan n'a été identifié.

2.6.2. Données issues des patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'AP

2.6.2.1 Informations générales

Sur cette période, 205 cas reliés au sacituzumab govitecan, dont 118 graves, ont été rapportés. Parmi les 118 cas graves, 29 étaient d'évolution fatale.

Ces 205 cas rapportaient 512 effets indésirables (EI), dont 261 attendus et 251 inattendus.

Les effets indésirables les plus rapportés ont été :

- Dans la SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique » : 124 EI (24,2 % du total des EI) dont 61 graves incluant 17 EI inattendus (« aplasie fébrile de

la moelle osseuse » (6), « thrombocytopénie » (4), « agranulocytose » (2), « insuffisance médullaire » (1), « cytopénie » (1), « coagulation intravasculaire disséminée » (1), « hématotoxicité » (1), « pancytopenie » (1). Parmi les EI non graves, 6 sont inattendus (« thrombocytopénie » (6)). Parmi les 124 EI rapportés, 72 sont des EI attendus de type « neutropénie ».

- Dans la SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » : 120 EI (23,4 % du total des EI) dont 77 graves incluant 65 EI inattendus (« progression de la maladie » (36), « asthénie » (15), « décès » (6), « inflammation des muqueuses » (2), « extravasation » (1), « dégradation de l'état de santé général » (1), « hyperthermie » (1), « inflammation » (1), « syndrome de défaillance multiviscérale » (1), « pyrexie » (1)). Parmi les EI non graves, 17 sont inattendus (« asthénie » (17)).
- Dans la SOC « Affections gastro-intestinales » : 96 EI (18,8 % du total des EI) dont 59 graves incluant 8 EI inattendus (« colite » (4), « toxicité gastrointestinale » (2), « dyspepsie » (1), « sténose œsophagienne » (1)). Parmi les EI non graves, 3 sont inattendus (« aphte » (1), « dyspepsie » (1), « entérite » (1)). Parmi les 96 EI, 48 EI attendus de type « diarrhée », 17 attendus de type « nausée » et 10 attendus de type « vomissement » ont été rapportés.

SOC	PT	Nombre d'EI non graves		Nombre d'EI graves		Nombre total d'EI	
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Blood and lymphatic system disorders	Agranulocytosis				2		2
	Anaemia	4		5		9	
	Bone marrow failure				1		1
	Cytopenia				1		1
	Disseminated intravascular coagulation				1		1
	Febrile bone marrow aplasia				6		6
	Febrile neutropenia	2		13		15	
	Haematotoxicity				1		1
	Leukopenia	1				1	
	Lymphopenia	1		3		4	
	Neutropenia	49		23		72	
	Pancytopenia				1		1
	Thrombocytopenia		6		4		10
	Pericardial effusion				1		1
Cardiac disorders							
Congenital, familial and genetic disorders	Aplasia		1				1
Ear and labyrinth disorders	Vertigo		2				2
Eye disorders	Dry eye				1		1
	Photopsia		1				1
	Vision blurred				1		1
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	1		2		3	
	Abdominal pain upper	1				1	
	Aphthous ulcer		1				1
	Colitis				4		4
	Constipation	3		2		5	
	Diarrhoea	19		29		48	
	Dyspepsia		1		1		2
	Enteritis		1				1

SOC	PT	Nombre d'EI non graves		Nombre d'EI graves		Nombre total d'EI	
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
General disorders and administration site conditions	Gastrointestinal toxicity				2		2
	Nausea	9		8		17	
	Neutropenic colitis			1		1	
	Oesophageal stenosis				1		1
	Vomiting	1		9		10	
	Asthenia		17		15		32
	Chest pain		1				1
	Chills	1				1	
	Complication associated with device		1				1
	Complication of device insertion		1				1
	Death				6		6
	Disease progression				36		36
	Drug ineffective			10		10	
	Drug intolerance		1				1
	Extravasation				1		1
	Fatigue	6		1		7	
	Feeling cold		1				1
	Gait disturbance		1				1
	General physical health deterioration		2		1		3
	Hyperthermia				1		1
	Ill-defined disorder		1				1
	Inflammation				1		1
	Injection site haematoma		1				1
	Injection site pain		1				1
	Mucosal inflammation		3		2		5
	Multiple organ dysfunction syndrome				1		1
	Oedema peripheral		1				1
	Pain	1		1		2	
	Pyrexia		2		1		3
	Unevaluable event		1				1
Hepatobiliary disorders	Cholestasis				1		1
	Hepatic cytolysis				3		3
	Abdominal sepsis				1		1
Infections and infestations	Conjunctivitis				1		1
	COVID-19		9		2		11
	Cystitis		1				1
	Device related infection				1		1
	Erysipelas				1		1
	Gingivitis		1				1
	Infection				1		1
	Nasopharyngitis	1				1	
	Oral herpes			1		1	
	Pneumonia				2		2
	Respiratory tract infection				1		1
	Sepsis				1		1
	Septic shock				3		3
	Sinusitis	1				1	

SOC	PT	Nombre d'EI non graves		Nombre d'EI graves		Nombre total d'EI	
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Injury, poisoning and procedural complications	Streptococcal infection				1		1
	Fall		2				2
	Infusion related reaction		1		1		2
	Off label use		3				3
Investigations	Aspartate aminotransferase increased		1				1
	Blood alkaline phosphatase increased	1				1	
	Escherichia test positive		1				1
	Gamma-glutamyltransferase increased		2				2
	General physical condition abnormal		2		3		5
	Liver function test abnormal		1				1
	Liver function test increased		1				1
	Neutrophil count decreased				2		2
	Neutrophil count increased		1				1
	Oxygen saturation decreased				2		2
	Platelet count decreased		1				1
	SARS-CoV-2 test positive		2				2
	Transaminases increased		1				1
	Weight decreased	5				5	
	White blood cell count decreased		2				2
Metabolism and nutrition disorders	Cell death		1				1
	Decreased appetite	5		4		9	
	Electrolyte imbalance		1				1
	Hypercalcaemia				1		1
	Hyperglycaemia	1				1	
	Hypoalbuminaemia		1				1
	Hypocalcaemia			1		1	
	Hypokalaemia	2		1		3	
	Metabolic acidosis				1		1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	1				1	
	Myalgia				3		3
	Neck pain		1				1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Metastases to central nervous system				2		2
	Metastases to peritoneum				1		1
	Neoplasm progression				4		4
	Triple negative breast cancer				2		2
Nervous system disorders	Dysgeusia	1				1	
	Headache	5		2		7	
	Hemianopia homonymous				1		1
	Nervous system disorder		1				1
	Neuropathy peripheral		1				1
	Paraesthesia		1		1		2

SOC	PT	Nombre d'EI non graves		Nombre d'EI graves		Nombre total d'EI	
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Psychiatric disorders	Confusional state				1		1
	Hallucination				1		1
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury				1		1
	Pollakiuria				1		1
	Renal failure				2		2
Reproductive system and breast disorders	Pelvic pain		1				1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough			1		1	
	Dyspnoea		3		1		4
	Epistaxis	1				1	
	Lung disorder				1		1
	Productive cough	1				1	
	Pulmonary embolism				1		1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	10		1		11	
	Cold sweat		1				1
	Dermatitis		1				1
	Dermatitis allergic		1				1
	Eczema		1				1
	Pruritus	2		2		4	
	Rash	4		1		5	
	Rash erythematous		1				1
	Rash pruritic		1				1
	Urticaria		1		1		2
	Therapy interrupted		3				3
	Vertebroplasty				1		1
Vascular disorders	Hypotension				1		1
	Lymphoedema		1				1
	Peripheral coldness		1				1
Total		140	103	121	148	261	251

2.6.2.2 Interruptions de traitement

Quarante et un cas, incluant un effet indésirable ayant conduit à une interruption de traitement, ont été rapportés. Un total de 89 EI a été observé parmi ces 41 cas. L'EI le plus rapporté était « neutropénie » (20) suivi de « diarrhée » (9).

2.6.2.3 Décès

Un total de 29 cas de décès a été rapporté :

- 15 cas dont le décès est dû à une progression de la maladie
- 5 cas pour lesquels la cause du décès n'a pas été rapportée par le notificateur
- 3 cas de décès pour lesquels le ou les EI ayant conduit au décès ont été considérés comme non liés au sacituzumab govitecan par le notificateur
- 6 cas de décès pour lesquels le ou les EI(s) ont conduit au décès : pour 1 cas les EI (« agranulocytose », « sepsis abdominal », métastases péritonéales ») ont été considérés comme liés au SG par le notificateur ; pour les 5 autres cas, la causalité n'a pas été rapportée par le notificateur et des causes alternatives sont présentes ; les cas ont été considérés comme liés au SG par mesure conservatrice (« choc

septique » ; « Métastases au système nerveux central » ; « infection des voies respiratoires » ; « aplasie fébrile de la moelle osseuse » ; "hypercalcémie" liée une progression de la maladie).

2.6.2.4 Situations particulières

Un total de 124 cas décrivant des situations particulières a été rapporté :

- 66 cas d'utilisation « hors AMM » (non conformes au RCP de l'AP) :
 - 51 cas d'utilisation « hors AMM » par rapport aux dates d'administration de SG :
 - 46 cas rapportant des schémas d'administration non appropriés : administration à plus ou moins 7 jours entre 2 doses d'un même cycle et/ou administration à plus ou moins 21 jours entre 2 cycles. Dans 41 cas, le décalage de dose était lié à une problématique d'organisation du patient ou de l'hôpital ou n'était pas précisé. Pour les 4 autres cas, le décalage était lié à une radiothérapie (2) ou à d'autres examens diagnostiques (2)
 - 5 cas rapportant des réductions de dose sans précision de la raison
 - 15 cas de prescription hors AMM d'une dose réduite à l'initiation du traitement
- 71 cas d'autres situations particulières (dont 13 rapportant également des cas d'utilisation hors AMM)
 - 60 cas d'erreurs médicamenteuses :
 - 56 cas de schémas d'administration du produit inapproprié
 - 1 cas de surdosage
 - 1 cas d'erreur de stockage du produit
 - 1 cas de non-observance au traitement
 - 1 cas de mauvaise utilisation du produit intentionnelle
 - 11 cas d'autres situations particulières
 - 10 cas d'inefficacité médicamenteuse
 - 1 cas d'exposition maternelle au cours de la grossesse

Aucun signal de sécurité concernant sacituzumab govitecan n'a été identifié.

3- Conclusion

Ce résumé couvre la 1^{ère} période de l'AP du 2 novembre 2021 au 1er avril 2022.

Au cours de cette période, 1025 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 916 patients ont été inclus dans cet AP au regard des critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi ces patients, 44 provenaient de l'ATUn et 872 ont été directement inclus dans l'AP. Dans cette analyse, seuls 372 des 916 patients (40,6%) ont été considérés comme exposés au traitement (confirmation d'administration de traitement reçue via des fiches de suivi).

L'âge médian des 872 patients directement inclus dans l'AP était de 58 ans. 90,7% avaient un score ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie métastatique était

de 15,5 mois (min : 0,2 – max : 215,7). Parmi eux, 16,1% présentaient des métastases cérébrales. Tous les patients inclus avaient reçu au moins 2 traitements systémiques avant de recevoir sacituzumab govitecan, dont au moins 1 au stade avancé de la maladie. 20,5% des patients avaient reçu 1 ligne de traitement au stade métastatique, 30,6% en avaient reçu 2 et 48,9% avaient reçu au moins 3 lignes de traitements

Selon les données collectées, les 372 patients considérés comme exposés ont reçu un nombre médian de 2 cycles de traitement dans le cadre de l'AP. La durée médiane de suivi était de 1,5 mois (min : 0 – max : 4,6). Au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de dose a été rapportée chez 97 patients (26,1%). Un arrêt de traitement a été rapporté chez 87 patients (23,7%) (dont 49 pour progression de la maladie et 29 pour décès).

Concernant l'analyse des données d'efficacité, il a été observé que les données collectées au cours de cette 1^{ère} période de l'AP étaient immatures, ce qui limitait leur interprétation.

Concernant l'analyse des données de qualité de vie, après une durée médiane de suivi de 1,5 mois, aucune dégradation du score de santé globale n'a été observée chez les patients ayant reçu le sacituzumab govitecan. Quelques améliorations de la qualité de vie ont été notées au cours du suivi, notamment sur les scores des fonctions physique, émotionnelle et sociales ainsi que sur les scores de symptômes suivants : douleur, insomnie et problèmes financiers. L'interprétation de ces résultats reste toutefois limitée par le nombre de patients ayant rempli les questionnaires de qualité de vie (27,6%).

Concernant la sécurité (données recueillies sur la période 2 novembre 2021 – 30 Mars 2022) : 15 cas de pharmacovigilance dont 11 graves (aucun d'évolution fatale) incluant 24 effets indésirables pour sacituzumab govitecan (8 attendus et 16 inattendus) ont été rapportés pour les patients provenant de l'ATUn. Les EI les plus rapportés étaient des troubles généraux et des affections gastrointestinales.

Pour les patients directement inclus dans l'AP : 205 cas de pharmacovigilance incluant 512 effets indésirables ont été rapportés (261 attendus et 251 inattendus). Parmi ces 205 cas, 118 étaient considérés comme graves (dont 29 d'évolution fatale). Les EI les plus rapportés étaient des affections hématologiques, des troubles généraux et des affections gastrointestinales. Parmi les 29 cas d'évolution fatale, 6 rapportaient des effets indésirables conduisant au décès. Les EI ont été considérés comme liés au sacituzumab govitecan pour 1 cas. Pour les 5 autres cas, la causalité n'a pas été rapportée et des causes alternatives étaient présentes ; les cas ont été considérés comme liés au traitement par mesure conservatrice.

Aucun 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 sacituzumab govitecan.

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