

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE FINAL

Kadcyla® 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab emtasine)

Période du 26 août 2019 au 30 mars 2020

I. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 8 août 2019 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour une extension d'indication thérapeutique au laboratoire Roche pour Kadcyla® (trastuzumab emtasine) 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication suivante : « *Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab* ».

L'ATU de cohorte a débuté le 26 août 2019 et le premier patient a été inclus le 28 août 2019.

Le trastuzumab emtasine est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 qui contient le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules (dérivé de la maytansine). Il présente à la fois le mécanisme d'action du trastuzumab et du DM1.

La spécialité Kadcyla® (trastuzumab emtasine) a été autorisée dans l'Union Européenne le 16 décembre 2019 dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

Ce résumé présente les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) au cours de la période du 26 août 2019 au 30 mars 2020 (date de mise à disposition de la présentation commerciale).

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. *Données cliniques et démographiques recueillies*

425 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 356 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Le traitement a été fourni par le laboratoire Roche pour 352 patients (commande non passée pour les 4 autres sur la période de l'ATU).

Les principales caractéristiques des 352 patients traités, atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab, étaient les suivantes :

- Il s'agissait principalement de femmes (1 seul homme) (n=351/352) ;
- L'âge médian était de 53 ans (24 – 89) ;
- La fraction d'éjection ventriculaire (FEV) était normale et/ou \geq à 50% ;
- L'ancienneté médiane du diagnostic initial était de 8 mois (5,2 – 22,1) ;
- Au diagnostic initial, les classifications TNM principales étaient : 27,3% T2N1M0 (96/352), 24,1% T2N0M0 (85/352) et 11,4% T3N1M0 (40/352). 52,8% des cancers du sein HER2+ étaient de grade SBR III (n=186/352) et 43,2% de grade SBR II (n=152/352) ;
- 90,1% des cancers du sein HER2+ étaient de type canalaire (n=317/352) ;
- L'ensemble des patients avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie néoadjuvante. Ils avaient principalement reçu du cyclophosphamide (30,1%), de l'épirubicine (28,5%), du paclitaxel (22,1%) et du docétaxel (13,4%) avec un nombre médian de 8 cures (2 – 18).
- L'ensemble des patients avaient également reçu un traitement néoadjuvant anti HER2+ à base de trastuzumab. 8,5% (n=30/352) ont reçu du pertuzumab en plus du trastuzumab. Le nombre médian de cures était de 4 (1-14).
- 52,3% des patients avaient reçu un traitement antérieur par radiothérapie (n=184/352).
- 60,2% des patients ont reçu un traitement adjuvant par anti HER2 en monothérapie dans l'attente du résultat de la PCR (n=212/352) avec un maximum de 2 cures tel qu'autorisé par le PUT de Septembre 2019.

Données de suivi

Parmi les 352 patients traités, des fiches de suivi ont été transmises au laboratoire Roche pour 183 patients. Le détail de ces fiches est fourni dans le tableau ci-dessous.

L'analyse de suivi est donc réalisée sur ces 183 patients exposés, avec une durée médiane de suivi de 2,5 mois (0 – 6,6).

Parmi ces 183 patients, 180 patients ont fait l'objet d'au moins une fiche de suivi sous traitement et 3 patients seulement d'une fiche d'arrêt de traitement.

Récapitulatif des fiches renseignées pour les patients ayant été exposés au Kadcylla® :

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=183)
Fiche de suivi : Cycle 1	169 (92,3%)
Fiche de suivi : Cycle 2	141 (77%)
Fiche de suivi : Cycle 3	106 (57,9%)
Fiche de suivi : Cycle 4	90 (49,2%)
Fiche de suivi : Cycle 5	69 (37,7%)
Fiche de suivi : Cycle 6	53 (29%)
Fiche de suivi : Cycle 7	32 (17,5%)
Fiche de suivi : Cycle 8	16 (8,7%)
Fiche de suivi : Cycle 9	5 (2,7%)
Fiche de suivi : Cycle 10	1 (0,5%)
Fiche de suivi : Cycle 11	1 (0,5%)
Fiche de suivi : Cycle 12	1 (0,5%)
Fiche d'arrêt de traitement	9 (4,9%)

La durée médiane de traitement par Kadcylla® était de 2,0 mois (0 – 5,7) (1 DM).

Une diminution de dose de Kadcylla® a été observée chez 10 patients. Kadcylla® a également été arrêté chez un de ces patients au bout de 7 cycles de traitement.

Neuf (9) patients ont arrêté leur traitement par Kadcylla® au cours de l'ATUc : 6 pour EI et 3 par souhait du patient. Sur 6 patients, ayant arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI, 1 seul a fait l'objet d'une déclaration au CRPV, malgré les instructions relatives aux déclarations des effets indésirables incluses dans le protocole et dans les fiches de suivi.

Réponse au traitement

La réponse tumorale a été analysée tout d'abord sur l'ensemble des patients exposés puis chez les patients en fonction de la prise ou non d'un traitement adjuvant par anti HER2 en monothérapie dans l'attente du résultat de la pCR.

Parmi les 183 patients exposés, 109 ont reçu un maximum de deux cures d'anti HER2 en adjuvant en attendant le résultat de la pCR, 46 n'en ont pas reçu et pour 28, la donnée n'était pas renseignée car non demandée dans la première version du PUT.

Parmi les 183 patients exposés au cours de l'ATU, sur l'ensemble du suivi (durée médiane de suivi de 2,5 mois (0 – 6,6), une évaluation tumorale selon RECIST version 1.1 a été renseignée pour 49 patients : 63,3% étaient en réponse complète ou partielle (n=31).

Parmi les 109 patients exposés ayant reçu un maximum de deux cures d'anti HER2 en adjuvant en attendant le résultat de la pCR, au moins une évaluation tumorale selon RECIST version 1.1 a été renseignée sur l'ensemble du suivi pour 24 patients : 62,5% étaient en réponse complète ou partielle (n=15).

Parmi les 46 patients exposés n'ayant pas reçu d'anti HER2 en adjuvant en attendant le résultat de la pCR, au moins une évaluation tumorale selon RECIST version 1.1 a été renseignée sur l'ensemble du suivi pour 25 patients : 64% étaient en réponse complète ou partielle (n=16).

Etant donnée les données limitées en terme d'efficacité, l'analyse réalisée est purement descriptive.

II.2. Données de pharmacovigilance

Sur la période considérée (26 août 2019 au 30 mars 2020), 4 cas de pharmacovigilance reliés au traitement par Kadcyła® ou de causalité non précisée, ont été rapportés dont 3 cas graves. Aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté.

Ces 4 cas comprenaient 5 effets indésirables dont 3 graves, tous attendus : deux cytolyses hépatiques (une grade 1, une autre grade 3) et une réaction allergique sévère.

Par ailleurs, au cours de cette période un rapport de pharmacovigilance (PBRER) couvrant la période du 22 février 2019 au 21 février 2020 et analysant les données mondiales de pharmacovigilance de Kadcyła® a été publié par le laboratoire Roche. Le PBRER a conclu sur le fait que les données de tolérance recueillies pendant la période de ce rapport sont cohérentes

avec le profil de tolérance connu du produit et à un rapport bénéfice/risque de Kadcyła® favorable.

Conclusion

Au cours de l'ATU (26 août 2019 – 30 mars 2020), 425 demandes d'accès au traitement ont été reçues dont 356 ont été accordées et 352 patients ont été traités. Des données de suivi ont été renseignées pour 183 patients. Parmi ces 183 patients, 10 ont eu une diminution de dose de Kadcyła®, 6 ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable dont 1 après une diminution de dose et 3 autres patients ont arrêté leur traitement conformément à leur souhait.

L'analyse des 4 cas de pharmacovigilance, notifiés par les professionnels de santé dans le cadre de cette ATUc, concerne des effets indésirables conformes au profil de tolérance du produit tel que décrit dans le RCP.

Malgré les instructions stipulées dans le protocole d'utilisation thérapeutique mis à disposition des professionnels de santé, les données recueillies sont limitées rendant difficile toute conclusion robuste.