

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****pembrolizumab
KEYTRUDA 25 mg/ml,****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****AVIS - 3 novembre 2021**

- Cancer du sein
- Secteur : hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un **cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique**, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	13
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	13
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
5.	Conclusions de la Commission	20
6.	Recommandation de la Commission	21
7.	Informations administratives et réglementaires	21

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d KEYTRUDA 25 mg/ml, Solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « KEYTRUDA, **en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) anti-PD-L1 a obtenu une AMM centralisée pour cette indication le 19 octobre 2021.

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un délai maximum d'un mois après l'obtention de l'AMM.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique

➔ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Mélanome

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) »

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète »

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)³ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK »

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK »

KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ³ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

Carcinome urothélial

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine »

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 .

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 »

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Carcinome à cellules rénales (CCR)

KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

Cancer colorectal

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

Cancer de l'œsophage

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 . »

3. Posologie et mode d'administration

« La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes avec 58 459 cas estimés en 2018¹. Cette incidence augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme.

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 14 à 16% des cas, le TNBC n'exprime pas les récepteurs hormonaux (ni ER ni PgR) et ne surexprime pas les récepteurs HER2 (HER2-).

Le cancer du sein triple négatif est associé à un pronostic nettement péjoratif, avec une survie globale médiane d'environ 14 mois, et un taux de survie à 5 ans de 11,3%². Il s'agit d'une maladie invalidante avec un impact majeur sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ces atteintes sont corroborées par l'association de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (*poly(ADP-ribose) polymérase*) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non

¹ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides.

² Grinda T, Antoine A, Jacot W. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100114.

utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Dans cette même population de patients mutés BRCA1/2, les sels de platine en monothérapie peuvent également constituer des alternatives de choix. En deuxième ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés, les traitements de 1^{ère} ligne préférés sont les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab³ peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments utilisés en première ligne chez les patients atteints d'un cancer du sein du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique, indépendamment du statut d'expression tumorale PD-L1.

³ Bévacicumab dispose d'une prise en charge dérogatoire en France pour le traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

4.2.2.1 Médicaments

Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l’avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Taxanes						
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i> Et ses génériques	Non	En monothérapie pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline. En association avec une anthracycline chez les patientes atteintes d’un cancer du sein localement avancé ou métastatique auxquelles un traitement par anthracycline convient.	ND	ND	ND	Coll
PACLITAXEL AHCL <i>Accord healthcare France</i>			07/04/2010 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au TAXOL	
PACLITAXEL ARROW <i>Arrow génériques</i>			18/03/2009 (inscription)			
PACLITAXEL HOSPIRA <i>Pfizer</i>			20/02/2008 (inscription)			
PACLITAXEL KABI <i>Fresenius</i>			10/06/2009 (inscription)			
PACLITAXEL MYLAN <i>Mylan</i>			05/12/2007 (inscription)			
PACLITAXEL TEVA <i>Teva Santé</i>			20/02/2008 (inscription)			
PACLITAXEL SANDOZ <i>Sandoz</i>			26/09/2007 (inscription)			

TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	En association à la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.	09/01/2002 (inscription)	ND	ND	Coll
DOCETAXEL ACCORD <i>Accord Healthcare France</i>			05/09/2012 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au TAXOTERE	
DOCETAXEL AMRING <i>Amring</i>			27/09/2017 (inscription)			
DOCETAXEL ARROW <i>Arrow génériques</i>			24/03/2011 (inscription)			
DOCETAXEL HOSPIRA <i>Pfizer</i>			30/06/2010 (inscription)			
DOCETAXEL KABI <i>Fresenius Kabi</i>			05/09/2012 (inscription)			
Anthracyclines						
ADRIBLASTINE (doxorubicine) <i>Pfizer</i>	Non	Carcinomes du sein	ND	Important	ND	SS/Coll
DOXORUBICINE ACCORD <i>Accord Healthcare France</i>			30/05/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à ADRABLISTINE	
DOXORUBICINE ARROW <i>Arrow génériques</i>			01/02/2012 (inscription)			
CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.	25/05/2016 (réévaluation)		ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Coll
FARMORUBICINE (épirubicine) <i>Pfizer</i>	Non	Carcinomes mammaires	1990 (inscription)	ND	ND	SS/Coll
EPIRUBICINE ACCORD <i>Accord Healthcare France</i>			07/04/2010 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à FARMORUBICINE	
EPIRUBICINE ARROW <i>Arrow génériques</i>			12/11/2008 (inscription)			

EPIRUBICINE MEDAC <i>Medac</i>			14/05/2008 (inscription)			
EPIRUBICINE MYLAN <i>Mylan</i>			24/10/2007 (inscription)			
EPIRUBICINE TEVA CLASSICS <i>Teva Santé</i>			21/10/2009 (inscription)			
Analogue de la pyrimidine						
GEMZAR (Gemcitabine) <i>Lilly France S.A.</i>	Non	Traitement des patients atteints de cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée	10/11/2004 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Coll
GEMCITABINE ACCORD <i>Accord Healthcare France SAS</i>			14/03/2012 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à GEMZAR	Coll
GEMCITABINE ARROW <i>Arrow Génériques</i>			13/01/2010 (inscription)		ASMR V par rapport à GEMZAR	Coll
GEMCITABINE HOSPIRA <i>Pfizer Holding France</i>			16/07/2008 (inscription)		ASMR V par rapport à GEMZAR	Coll
GEMCITABINE KABI <i>Fresenius Kabi France Sa</i>			22/06/2016 (Inscription)		ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.	Coll
GEMCITABINE SANDOZ <i>Sandoz</i>			16/02/2011 (inscription)		ASMR V par rapport à GEMZAR	Coll
GEMCITABINE SUN <i>Sun Pharmaceutical Industries Europe Bv</i>			05/04/2017 (Inscription)		ASMR V par rapport à GEMZAR	Coll
GEMCITABINE HIKMA <i>Hikma Farmaceutica (Portugal) SA</i>			16/20/2020 (Inscription)		ASMR V par rapport à GEMZAR	Coll

Inhibiteurs de PARP						
LYNPARZA (olaparib) <i>Astrazeneca</i>	Non	Monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements.	11/12/2019 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la mono-chimiothérapie (capécitabine, vinorelbine ou éribuline)	SS/Coll
TALZENNA (talazoparib) <i>Pfizer</i>	Non	Monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités par une anthracycline et/ou un taxane au stade (néo)adjuvant, localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie	11/12/2019 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la mono-chimiothérapie (capécitabine, vinorelbine, éribuline ou gemcitabine)	SS/Coll
Autre agent antinéoplasique						
XELODA (capécitabine) <i>Roche</i>	Non	En association avec le docétaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.	19/02/2003 (Inscription)	Important	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle	SS/Coll
CAPECITABINE ACCORD <i>Accord Healthcare France SAS</i>			Non disponible	ND	ND	
CAPECITABINE ARROW <i>Arrow Génériques</i>			Non disponible	ND	ND	
CAPECITABINE BIOGARAN			Non disponible	ND	ND	

<i>Biogaran</i>		lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.				
CAPECITABINE EG <i>EG Labo</i>			Non disponible	ND	ND	
CAPECITABINE MYLAN <i>Mylan</i>			Non disponible	ND	ND	
CAPECITABINE SANDOZ <i>Sandoz</i>			Non disponible	ND	ND	
CAPECITABINE TEVA <i>TEVA</i>			Non disponible	ND	ND	
CAPECITABINE ZENTIVA <i>Zentiva</i>			Non disponible	ND	ND	
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre</i>			14/12/2005 et 29/04/2009 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la prise en charge habituelle	
VINOELBINE ACCORD <i>Accord Healthcare France SAS</i>			08/07/2020 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à NAVELBINE	
VINOELBINE ARROW <i>Arrow Génériques</i>	Non	En monothérapie chez les patients présentant un cancer du sein métastatique (stade 4), lorsque le traitement par une chimiothérapie contenant une anthracycline et un taxane a échoué ou n'est pas approprié.	Non disponible	ND	ND	SS/Coll
VINOELBINE PIERRE FABRE <i>Pierre Fabre</i>			Non disponible	ND	ND	
VINOELBINE SANDOZ <i>Sandoz</i>			Non disponible	ND	ND	
AVASTIN (bévacicumab) <i>Roche</i>	Non	En association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.	13/04/2016 (réévaluation)	Faible	ASMR V	Prise en charge dérogatoirei

ASMR : Amélioration du Service Médicale Rendu ; Coll : Collectivités ; CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; ISP : Intérêt de Santé Publique ; SMR : Service Médicale Rendu ; SS : Sécurité Sociale

ND : Non déterminé car AMM datant avant la mise en œuvre du Le décret du 27 octobre 1999 qui a introduit une évaluation notamment du SMR indication par indication pour les médicaments

A noter que sont aussi considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents, bien que non approuvés par une AMM :

- La gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies que le paclitaxel.
- Les sels de platine en monothérapie ou en association à une autre chimiothérapie dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) dans le traitement du cancer du sein triple négatif avancé/métastatique.

Bien que disposant d'une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique, en association au nab-paclitaxel, TECENTRIQ (atézolizumab) n'est pas un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2020).

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Non applicable

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à KEYTRUDA (pembrolizumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Compte tenu de l'efficacité limitée des chimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes^{4,5}, il n'existe pas de traitements appropriés en alternative à KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu, dans l'indication considérée, une AMM le 19 octobre 2021, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

KEYTRUDA (pembrolizumab) représente une nouvelle option de traitement du cancer du sein triple négatif qui est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients en première ligne de traitement systémique.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

⁴ Grinda T, Antoine A, Jacot W. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100114.

⁵ Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. Breast Cancer (Auckl) 2016; 10: 25-36.

Les données présentées à l'appui de la présente demande reposent sur les résultats de l'étude **KEYNOTE-355, étude de phase III de supériorité, randomisée, menée en double aveugle, ayant comparé pembrolizumab en association à une chimiothérapie versus chimiothérapie seule** chez des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Âge ≥ 18 ans ;
- Cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ne pouvant être traité avec une intention curative OU métastatique et qui n'a pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ;
- Confirmation centralisée de CSTN ;
- Avoir terminé, le cas échéant, les traitements à visée curative indiqués pour un cancer du sein triple négatif de stade I à III. Un délai ≥ 6 mois devait avoir été observé entre la fin du dernier traitement et la 1ère rechute locale ou à distance ;
- Avoir été traité par une anthracycline en cas de traitement (néo)adjuvant systémique antérieur (sauf en cas de contre-indication ou si les anthracyclines n'étaient pas considérées comme la meilleure option de traitement par le médecin traitant) ;
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1, évaluée radiologiquement par l'investigateur ;
- Score de performance ECOG de 0 ou 1 ;
- Espérance de vie ≥ 12 semaines à partir de la randomisation.
- Neuropathie de grade ≥ 2 ;
- Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années ;
- Diagnostic d'immunodéficience ou traitement par des corticoïdes systémiques ou tout autre traitement immunosuppresseur au cours des 7 jours précédant la randomisation ;
- Cancer concomitant ayant progressé ou ayant nécessité un traitement actif au cours des 5 dernières années (à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau, des cancers épidermoïdes de la peau ayant été traités par un traitement curatif et des cancers du col de l'utérus in situ) ;
- Métastases actives du système nerveux central et/ou méningite carcinomateuse. Les patientes présentant des métastases cérébrales précédemment traitées pouvaient participer à condition d'être stables sur le plan radiologique ;
- Antécédents de pneumopathie non infectieuse nécessitant une prise en charge par des corticoïdes ou pneumopathie active ;
- Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle ou maladie active ;
- Maladie infectieuse active nécessitant un traitement systémique ;
- Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe II-IV ou d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent la randomisation ;
- Antécédent de traitement immunologique ciblant le PD-1, PD-L1/PD-L2 ou un autre co-inhibiteur du récepteur de la cellule T (CTLA-4, OX-40, CD137) ou précédente participation à une étude évaluant le pembrolizumab ;

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir :

Groupe pembrolizumab + chimiothérapie

- Pembrolizumab : 200 mg par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (jour 1 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles, progression de la maladie ou tolérance inacceptable ;
- Chimiothérapie au choix de l'investigateur selon le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** 1, par voie IV, jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.

Groupe chimiothérapie

- Placebo : par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (jour 1 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles, progression de la maladie ou tolérance inacceptable ;

- Chimiothérapie au choix de l'investigateur selon le tableau 1, par voie IV, jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.
- Tableau 1 : les différentes chimiothérapies

Chimiothérapie	Dose	Fréquence d'administration
Paclitaxel	90 mg/m ²	Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours
Nab-paclitaxel	100 mg/m ²	Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours
Gemcitabine	1 000 mg/m ²	Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours
Carboplatine	ASC 2	

ASC : Aire Sous la Courbe

Critères de jugement principaux

- Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle des groupes de traitement et définie comme le délai entre la randomisation et la date de 1ère progression de la maladie documentée selon les critères RECIST 1.1 ou du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause, selon le 1er événement.
- Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause. Les patientes dont le décès n'était pas documenté au moment de l'analyse ont été censurées à la date de la dernière évaluation de la maladie.

Ces deux critères de jugement ont été analysés en ITT dans trois populations, à savoir :

- L'ensemble des patientes de l'étude (population totale) ;
- Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (population CPS ≥ 1) ;
- Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (population CPS ≥ 10).

Critère de jugement secondaire hiérarchisé :

- Taux de réponse objective (TRO) défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 dans la population totale, ainsi que dans la population CPS ≥ 1 .

Autres critères de jugement secondaires et exploratoires :

- Taux de réponse objective (TRO) dans la population CPS ≥ 10 ,
- Durée de la réponse définie comme le délai entre la date de la première réponse (RC ou RP) documentée et la date de progression de la maladie évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1, ou du décès de la patiente quel qu'en soit la cause, selon le 1er événement, dans la population totale, ainsi que dans les populations CPS ≥ 1 et CPS ≥ 10 ,
- Taux de contrôle de la maladie défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une RC ou une RP ou une maladie stable pendant au moins 24 semaines, évaluées par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1, dans la population totale, ainsi que dans les populations CPS ≥ 1 et CPS ≥ 10 ,
- Qualité de vie évaluée sur les échelles EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 et EuroQol EQ-5D,
- Tolérance

Tableau 2. Etude KEYNOTE-355 - Résumé du calendrier, de la taille de l'échantillon et des règles décisionnelles relatives aux analyses intermédiaires et à l'analyse finale, sans re-allocation de l'alpha

Critères pour conduire l'analyse	Critère de jugement	p unilatéral Différence ou HR ^{a,b}
AI1 : 1^{ère} analyse intermédiaire (analyse principale du TRO, analyses intermédiaires de la SSP et de la SG)		
Analyse conduite ~ 4 mois après que la dernière patiente ait été randomisée soit quand l'ensemble des patientes était inclus et ~ 9 mois après que les 640 1^{ères} patientes aient été randomisées ⇒ ~500 événements de SSP dans la population totale et ~360 dans la population CPS ≥ 1 ⇒ ~260 événements de SG dans la population totale et ~185 dans la population CPS ≥ 1	TRO dans la population totale	p=0,001 Δ~12,6 pts de %
	TRO dans la population CPS ≥ 1	p=0,00145 ^c Δ~14,1 pts
	SSP dans la population totale	p=0,0005 HR~0,73
	SSP dans la population CPS ≥ 1	p=0,0005 HR~0,69
	SG dans la population totale	p=0,0004 HR~0,64
	SG dans la population CPS ≥ 1	p=0,0004 HR~0,59
AI2 : 2^{ème} analyse intermédiaire (analyse principale de la SSP, analyse intermédiaire de la SG)		
Analyse conduite lorsque ~ 185 événements de SG auront été observés dans la population CPS ≥ 10^d (soit ~ 22 mois après la randomisation de la dernière patiente) ⇒ ~523 événements de SG dans la population totale et ~375 dans la population CPS ≥ 1 ⇒ ~634 événements de SSP dans la population totale, ~463 dans la population CPS ≥ 1 et ~235 dans la population CPS ≥ 10	SSP dans la population CPS ≥ 10	p=0,00411 HR~0,69
	SG dans la population CPS ≥ 1	p=0,0022 HR~0,73
	SG dans la population CPS ≥ 10	p=0,0034 HR~0,66
AI3 : 3^{ème} analyse intermédiaire (analyse intermédiaire de la SG)		
Analyse conduite lorsque ~ 210 événements de SG auront été observés dans la population CPS ≥ 10^d (soit ~ 30 mois après la randomisation de la dernière patiente) ⇒ ~589 événements de SG dans la population totale et ~424 dans la population CPS ≥ 1	SG dans la population CPS ≥ 1	p=0,0036 HR~0,76
	SG dans la population CPS ≥ 10	p=0,0050 HR~0,69
Analyse finale (analyse principale de la SG)		
Analyse conduite lorsque^e ~ 664 événements de SG auront été observés dans la population totale, ~ 482 dans la population CPS ≥ 1, ~ 240 dans la population CPS ≥ 10 (soit ~ 43 mois après la randomisation de la dernière patiente)	SG dans la population CPS ≥ 1	p=0,0060 HR~0,78
	SG dans la population CPS ≥ 10	p=0,0082 HR~0,72

AI : analyse intermédiaire, CPS : score positif combiné ; H : Hypothèse ; HR : Hazard Ratio ; TRO : taux de réponse objective ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression

a : Limite à partir de laquelle la supériorité significative du pembrolizumab + chimiothérapie est démontrée par rapport à la chimiothérapie.

b : Les limites à l'AI1 sont basées sur le nombre d'événements et la stratégie d'ajustement à la multiplicité des tests originale spécifiés dans le protocole avant l'amendement 5. Celles de l'AI2, l'AI3 et l'analyse finale de la SG dans la population CPS ≥ 1 sont basées sur le nombre réel d'événements observés lors de l'AI1 et du nombre d'événements prévu pour l'AI2, l'AI3 et l'analyse finale.

c : Alpha nominal estimé, basé sur une méthode de Spiessens et Debois, prenant en compte la corrélation entre TRO en population totale et en population CPS ≥ 1. La valeur réelle de l'alpha sera calculée sur la base de la vraie corrélation entre ces 2 populations.

d : L'AI2 et l'AI3 peuvent être reportés jusqu'à 4 mois si le nombre prévu de décès en population totale ou en population CPS ≥ 1 n'a pas encore été atteint.

e : L'analyse finale peut être conduite 43 mois après la randomisation de la dernière patiente si le nombre prévu de décès n'a pas été atteint à cette date.

Si une hypothèse était validée, l'erreur de type I, α , pouvait être réallouée à une autre hypothèse suivant les règles d'ajustement pour la multiplicité des tests (analyse hiérarchisée) décrites ci-dessous. Les hypothèses de SSP dans la population totale et dans la population CPS ≥ 1 avaient un α initial de 0% à la 2^{ème} analyse intermédiaire de même que l'hypothèse de SG dans la population totale pour la 2^{ème} et 3^{ème} analyse intermédiaire et l'analyse finale. Ainsi, après la 1^{ère} analyse intermédiaire, ces hypothèses ne pouvaient être testées qu'après réallocation de l' α si les hypothèses correspondantes étaient validées. Les règles décisionnelles relatives aux 2^{ème} et 3^{ème} analyses intermédiaires et à l'analyse finale, après réallocation de l' α , sont présentées dans le tableau 2.

Si la limite d'efficacité était atteinte lors de la 1^{ère} ou 2^{ème} analyse intermédiaire de SSP ou lors d'une analyse de SG (AI ou AF) dans l'une des 3 populations de l'étude (totale, CPS ≥ 1 et CPS ≥ 10), l'étude avait atteint son objectif principal. L'étude pouvait continuer jusqu'à l'analyse finale, indépendamment des résultats des analyses intermédiaires, afin d'obtenir des données de SG matures.

Résultats :

Les résultats présentés sont ceux de la deuxième analyse intermédiaire (AI2) et de l'analyse finale (AF) prévues au protocole de l'étude KEYNOTE-355, obtenus respectivement aux dates d'extraction de base du 11 décembre 2019 et du 15 juin 2021, et correspondant à une durée médiane de suivi respectivement de 16,8 mois et 16,7 mois pour la population totale. Ces analyses correspondaient à l'analyse principale respectivement de la SSP (AI2) et de la SG (AF).

Effectifs

Au total, 847 patientes ont été randomisées selon un ratio 2:1:

- 566 patientes dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie,
- 281 dans le groupe chimiothérapie.

Parmi ces 847 patientes, 636 (75,1%) avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et 323 (38,1%) avec un CPS ≥ 10 (population retenue par l'AMM)

Les caractéristiques démographiques des patientes étaient globalement similaires entre les deux groupes. Il s'agissait de femmes majoritairement caucasiennes (69,0%), âgées de moins de 65 ans (79,6%) ménopausées (66,6 %) et atteintes d'un cancer du sein triple négatif HER 0/1+ (72,1%) en rechute métastatique (63,5%) avec atteinte viscérale (92,9%).

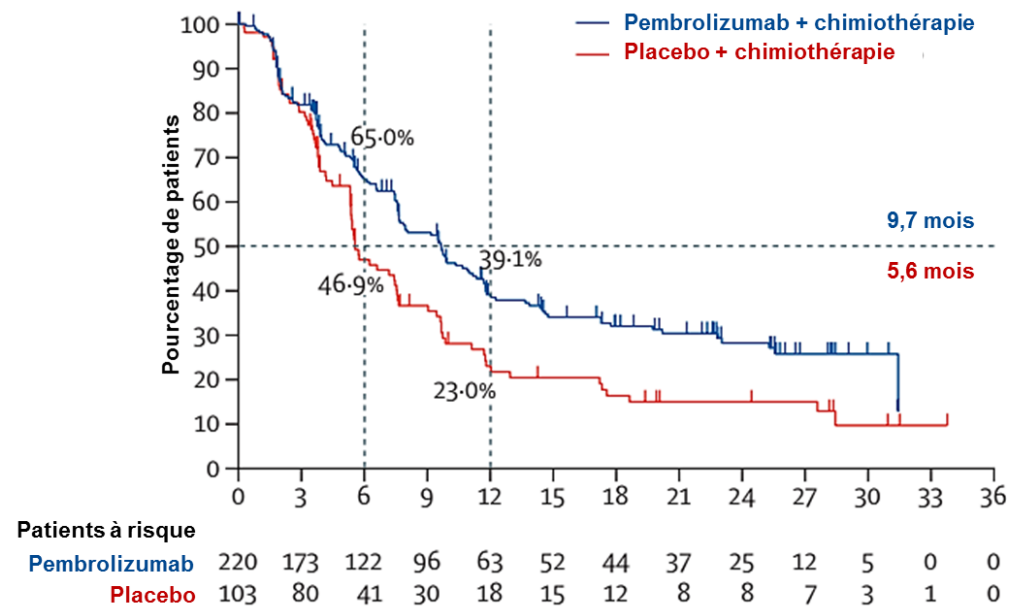
Critères de jugement principaux

- **Survie sans progression évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 dans le sous-groupe CPS ≥ 10**

A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire (*cut-off* du 11 décembre 2019), l'analyse principale du critère principal de SSP a été menée après l'observation de 215 événements de progression ou de décès toutes causes confondues (sur les 235 prévus au protocole, soit 91,5%).

La médiane de survie sans progression a été de 9,7 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,6 mois dans le groupe chimiothérapie (HR=0,65 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,86] ; p=0,0012) soit un gain absolu de 4,1 mois.

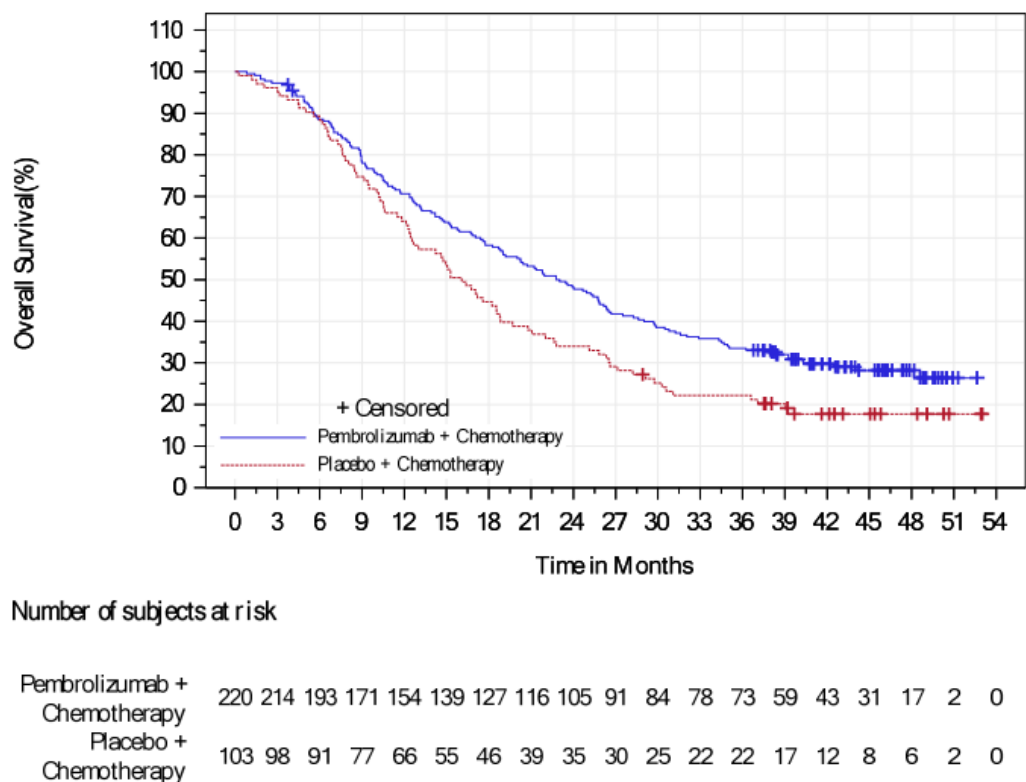
Figure 1. Etude KEYNOTE-355 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 (population CPS ≥ 10)



- **Survie globale chez les patientes ayant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (Population CPS ≥ 10)**

La médiane de survie globale a été 23,0 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 16,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR= 0,73 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,95] ; p= 0,0093 < seuil prédéfini de 0,0113), soit un gain absolu de 6,9 mois.

Figure 2. Etude KEYNOTE-355 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population CPS ≥ 10)



► Critère de jugement secondaire hiérarchisé

- **Taux de réponse objective, évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 en population CPS ≥ 1 et totale**

A la date de l'analyse finale (cut-off du 15 juin 2021), il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le taux de réponse objective, (52,7% versus 40,8%, NS).

Qualité de vie

Dans la mesure où la qualité de vie était un critère exploratoire dans l'étude KEYNOTE-355, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

4.5.2.2 Tolérance

L'incidence des événements indésirables (EI) ayant conduit à un arrêt d'un des traitements de l'étude a été de 23,8% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 13,5% dans le groupe chimiothérapie seule.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été comparable entre les 2 groupes de traitement : 77,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 73,7% dans le groupe comparateur. Les EI graves ont été notés 30% des cas dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et dans 23,8% des cas dans le groupe comparateur.

► Événements indésirables d'intérêt particulier :

L'incidence des EI d'intérêt particulier a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (27,9%) que dans le groupe chimiothérapie (11,0%), la majorité de ces EI ayant été jugés liés au traitement (25,4% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 9,3% dans le groupe chimiothérapie).

La plupart de ces EI étaient de grade 1 ou 2, non graves, et n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement. Seulement 2,5% ont conduit à un arrêt du pembrolizumab et la plupart des EI d'intérêt ont été résolus par une interruption temporaire du traitement, une corticothérapie systémique et/ou un substitut hormonal.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés étaient l'hypothyroïdie (15,8%) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La majorité des hypothyroïdies rapportées dans le groupe Pembrolizumab était de grade 1-2 et seulement 6% ont nécessité un traitement par corticoïdes. Au total, près de la moitié des cas d'hypothyroïdie étaient résolues (27,0%) ou en cours de résolution (21,3%).

Aucun nouvel EI d'intérêt n'a été identifié et aucun n'ayant entraîné le décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

4.5.3 Plan de développement

Spécialité (DCI) <i>laboratoire</i>	Titre de l'étude	Clinical trial N°Id	Etat d'avancement	Evaluation en cours dans une agence de régulation (EMA, FDA, MHRA) ⁶	Spécialité (DCI) <i>laboratoire</i>	Titre de l'étude
---	------------------	------------------------	----------------------	--	---	---------------------

⁶Sources : selon les informations disponibles sur les sites respectifs des agences EMA, FDA, MHRA

KEYTRUDA Pembrolizumab	Étude de l'Olaparib plus Pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie plus Pembrolizumab après induction par une chimiothérapie de première ligne plus Pembrolizumab dans le cancer du sein triple négatif (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009)	NCT04191135	19/12/2019	Recrutement en cours	26/01/2026	FDA, EMA & MHRA : Non évalué
Olaparib						
Carboplatin						
Gemcitabine Merck Sharp & Dohme Corp.						

4.5.4 Conclusion

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, KEYTRUDA (pembrolizumab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où l'efficacité des chimiothérapies est limitée avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard du bénéfice apporté notamment en survie globale par rapport à la chimiothérapie seule.
- ➔ KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication considérée, est présumé innovant car il apporte une amélioration notable de la survie globale par au comparateur disponible.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication : « en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. »

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 30/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 03 novembre 2021	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (audition) : Le Collectif #MobilisationTriplettes - Mon Réseau Cancer du Sein	
Expertise externe	Non	
Présentation concernée	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6) (UCD : 9419723)	
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE	
AMM (centralisée)	19 octobre 2021	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)	
Classification ATC	L L01 L01X L01XC L01XC18	antinéoplasiques et immunomodulateurs antinéoplasiques autres antinéoplasiques anticorps monoclonaux pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml, 3 novembre 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr