

KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Résumé du rapport de synthèse AP50 – V.2.2



KEYTRUDA (pembrolizumab)

Programme d'accès précoce (AP) pour les adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce à haut risque de récurrence.

Résumé du rapport de synthèse #1

Sur les données disponibles du 13 avril 2022 au 1er septembre 2022

1. Introduction

Le 17 mars 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'Accès Précoce (AAP) 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 KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans l'indication : en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence. La commercialisation du médicament dans le cadre de cette AAP a démarré le 13 avril 2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 19 mai 2022 dans l'indication suivante : en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

2. Données recueillies

Ce résumé présente les résultats de l'analyse intermédiaire des données collectées. Les analyses sont basées sur les données des patientes pour lesquelles un formulaire de demande d'accès au traitement a été rempli et validé (signé par les médecins et les pharmaciens), entre le 13 avril 2022 et le 1er septembre 2022 (date du premier gel de la base de données).

a) Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, 1155 demandes d'accès au KEYTRUDA en association à une chimiothérapie ont été reçues, dont 1111 ont été approuvées.

Sur les 44 patientes dont la demande n'était pas approuvée au moment du gel de la base de données, 36 (82 %) n'avaient pas de formulaire de demande d'accès doublement signé par le prescripteur et le pharmacien comme exigé (les relances étaient en cours), et 8 (18 %) patientes avaient commencé le traitement par KEYTRUDA avant le début de l'accès précoce (AP).

Les données d'initiation de traitement étaient disponibles pour 610 patientes (55 %). Les données de suivi périodique ont été documentées pour le premier mois de traitement pour 278 patientes. Pour augmenter ce taux de transmission des données de suivi, une relance automatique a été envoyée aux prescripteurs/pharmaciens par la plateforme électronique 14 jours après la double signature de la demande d'accès au traitement, et des rappels ont été effectués (généralement aux pharmaciens lorsqu'ils avaient fourni leurs coordonnées téléphoniques).

Caractéristiques générales des patientes

L'analyse des caractéristiques générales et médicales des patientes porte sur un total de 1111 patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou triple négatif à un stade précoce à haut risque de récurrence et pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été approuvée.

Au total :

- Tous les patients inclus sont de sexe féminin (n= 1111, 100 %),
- L'âge médian des patientes est de 51 ans (interquartile (IQR) de 42 à 61 ans),
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patientes est de $25,8 \pm 5,4$ kg/m². La répartition des patientes selon les classes d'IMC montre que 519 patientes (46,8 %) ont un IMC normal, 322 (29,9 %) sont en surpoids et 228 (20,5 %) sont obèses.

Caractéristiques de la maladie

Parmi les 1111 patientes :

- Le délai médian entre le diagnostic primaire du cancer du sein triple négatif localement avancé et la demande d'accès à KEYTRUDA était d'un mois (IQR : 1-2 mois) ;
- 61 % des patientes sont au stade II de la maladie et 39 % sont au stade III au moment de la demande d'accès au traitement ;
- La moitié des patientes est ménopausée (n=560, 50,4 %) ;
- Le score de performance ECOG est majoritairement égal à 0 (n = 956, 86,0 %) ; un score de 1 a été reporté pour 151 patientes (13,6 %). 4 patients présentent un score ≥ 2 (0,36 %) ;
- La mutation du gène BRCA 1-2 a été recherchée chez 508 patientes (45,7 %) ;
- Des antécédents familiaux de cancer du sein sont retrouvés chez 376 patientes (33,8 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Les 456 prescripteurs de KEYTRUDA dans le cadre de cet AP sont à 89,3 % des oncologues médicaux (n=408).

Le lieu d'exercice de ces prescripteurs est à :

- 40,5 % dans des établissements de soins de courte durée,
- 35,3 % dans des centres hospitaliers et 12,1 % dans des hôpitaux régionaux,
- 9,8 % dans des centres de lutte contre le cancer,
- 1 % dans des établissements de soins relevant du service de santé des armées.

Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissements dans cet AP sont l'Île-de-France (45 établissements) suivie d'Auvergne-Rhône-Alpes (29 établissements) et des Hauts-de-France (23 établissements). A l'inverse, les régions les moins représentées sont la Corse (trois établissements), la Guadeloupe, la Réunion et la Martinique (chacune avec un établissement).

b) Conditions d'utilisation de KEYTRUDA

La dose de KEYTRUDA prescrite au moment de la demande d'accès au traitement était de 200 mg toutes les 3 semaines pour la quasi-totalité des patientes (1100/1111).

Deux des 11 patientes pour lesquelles le traitement prévu était KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines ont finalement reçu KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines, dès l'initiation du traitement.

Concernant la chimiothérapie associée à KEYTRUDA pendant la phase néoadjuvante du traitement, les séquences les plus fréquentes étaient :

À la demande d'accès au traitement :

- Paclitaxel - Carboplatine - Epirubicine - Cyclophosphamides avec 792 patientes (71,3 %) ;
- Paclitaxel - Carboplatine - Doxorubicine - Cyclophosphamides avec 251 patientes (22,6%).

À l'initiation de KEYTRUDA :

- Paclitaxel - Carboplatine - Epirubicine - Cyclophosphamides avec 428 patientes (70,1 %) ;
- Paclitaxel - Carboplatine - Doxorubicine - Cyclophosphamides avec 146 patientes (23,9 %).

À la visite de suivi néoadjuvant 1 mois :

- Paclitaxel - Carboplatine - Epirubicine - Cyclophosphamides avec 171 patientes (61,5 %) ;
- Paclitaxel - Carboplatine - Doxorubicine - Cyclophosphamides avec 89 patientes (32,0 %).

Selon la phase du programme, les patientes recevant des traitements concomitants et/ou des soins de support représentaient :

- 21,1 % lors de la demande d'accès au traitement,
- 23,1 % lors de la première administration (initiation),
- 24,1 % lors du suivi néoadjuvant à 1 mois,
- 27,3 % lors du suivi néoadjuvant à 3 mois.

Interruption temporaire ou définitive du traitement

Au cours de cet AP, 43 patientes ont arrêté temporairement KEYTRUDA :

- Le délai entre la première administration de KEYTRUDA et l'interruption variait de 14 à 89 jours avec une moyenne de $38,3 \pm 18,3$ jours ; une médiane de 42 jours ; et un intervalle interquartile de 21 à 43 jours.
- Le délai entre l'interruption de KEYTRUDA et sa reprise variait de 0 à 56 jours avec une moyenne de $15,2 \pm 14,2$ jours ; une médiane de 8 jours ; et un intervalle interquartile de 7 à 18 jours.

Les motifs d'interruption temporaire de KEYTRUDA en phase néoadjuvante ont été rapportés comme suit :

- Apparition d'un effet indésirable selon l'évaluation du déclarant (n=9 au suivi néoadjuvant à 1 mois ; n=10 au suivi néoadjuvant à 2 mois ; n=5 au suivi néoadjuvant à 3 mois) ; (déclaration à un CRPV via le système national de déclaration requise par le PUT-RD).

Résumé du rapport de synthèse AP50 – V.2.2

- Les autres motifs d'interruption temporaire rapportés comme n'étant pas dues à un effet indésirable (*ni survenue d'un effet indésirable, ni perdu de vue*) KEYTRUDA sont décrits dans la Tableau 1 selon la phase de suivi (n=19).

Tableau 1 : Autres motifs d'interruption temporaire selon la phase du programme (qui ne sont ni survenue d'un effet indésirable, ni perdu de vue)

Suivi néoadjuvant mois-1	Suivi néoadjuvant mois-2	Suivi néoadjuvant mois-3
- Asthénie, anémie, infections pulmonaires - Toxicité cutanée (grade iii) - Infection au Covid - Insuffisance rénale aigue - Neutropénie - Rhinopharyngite - Thrombocytopénie secondaire à la chimiothérapie	- Visite aux urgences pour fièvre et toux - Toux - Angiographie coronarienne - Traitement différé de la thrombocytopénie - Neutropénie - Toxicité hépatique du Paclitaxel - Voyage	- Abscès dentaires (chirurgicaux) - Neutropénie - Neutropénie de grade 3 - Septicémie à début urinaire - Toxicité hématologique : anémie de grade 3

Au cours de l'AP, 18 patientes ont arrêté définitivement KEYTRUDA :

- Toutes recevaient KEYTRUDA à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines ;
- Le délai moyen entre la première administration et l'arrêt définitif de KEYTRUDA était de $43,9 \pm 25,1$ jours ; avec une médiane de 42 jours ; et un intervalle interquartile de 22 à 62 jours ;
- L'arrêt définitif du traitement a été constaté suite à la survenue d'un effet indésirable pour l'ensemble des 18 patientes (déclaration à un CRPV via le système national de déclaration requise par le PUT-RD).

La moitié des patientes (9/18) ayant arrêté KEYTRUDA de façon définitive ont poursuivi la chimiothérapie mise en place avant l'arrêt de KEYTRUDA (n=5) ou changé de chimiothérapie (n=4).

Les 4 changements de chimiothérapie étaient les suivants :

- Paclitaxel en monothérapie au lieu de Paclitaxel Carboplatine (n=2)
- Epirubicine Cyclophosphamide au lieu de Doxorubicine Cyclophosphamide (n=1)
- Paclitaxel suivi d'anthracycline et de cyclophosphamide (AC) au lieu de Paclitaxel Carboplatine (n=1)

Aucun décès n'a été signalé entre le 13 avril et le 1^{er} septembre 2022.

c) Données d'efficacité

Des données de suivi étaient disponibles pour 286 patients. Aucune récurrence n'a été rapportée.

d) Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Dans le cadre de cet AP, 11 cas ont été déclarés au service de pharmacovigilance de MSD durant la période : 13 avril 2022 et 1er septembre 2022. 11 patientes ont présenté des effets indésirables (EI) évalués par le déclarant. Neuf d'entre elles ont présenté un effet indésirable grave, aucun n'a eu d'issue fatale (Tableau 2).

Tableau 2 : Nombre de cas

Nombre de cas liés	Nombre de cas graves liés	Nombre de cas liés avec issue fatale
11	9	0

Le Tableau 3 décrit le nombre d'effets indésirables présentés par System Organ Class (SOC).

Le document de référence est la brochure investigateur de l'UE (IB-EU) qui est en adéquation avec le RCP européen en vigueur.

Tableau 3 : Nombre d'effets indésirables présentés par System Organ Class (SOC) Discipline médicale (System Organ Class : SOC)	Terme préférentiel (Preferred Term : PT)	Nombre d'Effets indésirables non graves		Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre total d'Effets indésirables	
		Listé	Non listé	Listé	Non listé	Listé	Non listé
Troubles du système sanguin et lymphatique	Anémie	0	0	1	0	1	0
Troubles du système sanguin et lymphatique	Neutropénie fébrile	0	0	0	1	0	1
Troubles du système sanguin et lymphatique	Neutropénie	0	0	0	1	0	1
Troubles du système sanguin et lymphatique	Thrombocytopénie	0	0	1	0	1	0
Troubles gastro-intestinaux	Entéocolite hémorragique	0	0	0	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	1	0	0	0	1	0
Affections hépatobiliaires	Cytolyse hépatique	0	0	0	2	0	2
Affections hépatobiliaires	Hépatite	0	0	1	0	1	0

Résumé du rapport de synthèse AP50 – V.2.2

Tableau 3 : Nombre d'effets indésirables présentés par System Organ Class (SOC) Discipline médicale (System Organ Class : SOC)	Terme préférentiel (Preferred Term : PT)	Nombre d'Effets indésirables non graves		Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre total d'Effets indésirables		
		Listé	Non listé	Listé	Non listé	Listé	Non listé	
Affections hépatobiliaires	Hépatotoxicité	0	0	0	1	0	1	
Troubles du système immunitaire	Choc anaphylactique	0	0	0	1	0	1	
Infections	Infection urinaire à Escherichia	0	1	0	0	0	1	
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myosite	0	0	1	0	1	0	
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Polyarthrite	0	0	1	0	1	0	
Troubles du système nerveux	Paralysie du troisième nerf	0	0	0	1	0	1	
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Prurit	1	0	0	0	1	0	
	Éruption	1	0	0	0	1	0	
	Effet indésirable cutané sévère	0	0	0	1	0	1	
	Toxicité cutanée	0	0	0	1	0	1	
TOTAL		3	1	5	10	8	11	Nombre d'évènements 19

Situations particulières avec ou sans EI

Deux cas (2208FRA010530 ; 2208FRA010328) mentionnaient trois événements indésirables avec PT « Utilisation hors AMM », durant la période concernée.

3. Conclusion

Depuis le début de la mise à disposition de KEYTRUDA dans le cadre de cet accès précoce (13 avril 2022 et jusqu'au 1^{er} septembre 2022), KEYTRUDA a été prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, le mode d'administration et les contre-indications indiqués dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et dans le protocole de l'essai de Phase III KEYNOTE-522. Les caractéristiques des patientes dans l'accès précoce sont similaires à celles des patientes de l'essai clinique KEYNOTE-522 et de la sous-population française de l'essai.

La quasi-totalité des patientes (1100/1111 ; 99 %) s'est vu prescrire KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines au moment de la demande d'accès au traitement. A l'initiation du traitement, 2 des 11 patientes qui étaient sous KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines ont finalement reçu KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines.

Les séquences de chimiothérapie néoadjuvantes les plus fréquentes étaient : (Paclitaxel - Carboplatine - Epirubicine - Cyclophosphamides) et (Paclitaxel - Carboplatine - Doxorubicine - Cyclophosphamides), représentant près de 94 % des patientes incluses dans cet AP.

Quarante-trois patientes ont interrompu temporairement le traitement, tandis que 18 l'ont arrêté définitivement.

Il est à noter que la temporalité de la collecte des données de suivi ne s'est pas faite correctement lors de certaines phases du programme (par exemple les données ont été collectées tous les 21 jours au lieu de 3 mois entre le mois 3 et le mois 6). Les établissements responsables de la collecte de données y ont été sensibilisés par le biais de requêtes.

Afin d'augmenter la réception des fiches de suivi, des actions spécifiques ont été mises en place :

- mise à disposition d'un guide d'utilisation sur la plateforme de collecte des données pour aider à renseigner les fiches ;
- mise en place des conventions pour le dédommagement financier du recueil des données (en cours de signature avec les centres) ;
- relance et sensibilisation des établissements à l'importance de la complétude des données et du respect de la temporalité.

Les données recueillies dans le cadre du PUT-RD ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité de KEYTRUDA dans cette indication et sont conformes aux connaissances cliniques actuelles.