
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce [KEYTRUDA (pembrolizumab)]

KEYTRUDA, en association avec une chimiothérapie pour les 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.

Rapport périodique n°2 sur les données disponibles du 5 novembre 2021 au 13 janvier 2023

1- Introduction

Le 3 novembre 2021, une autorisation d'accès précoce post-AMM (AAP) a été délivrée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion. KEYTRUDA, en association avec une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) localement récurrent non résécable ou métastatique chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une maladie métastatique.

La commercialisation de KEYTRUDA dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a débuté le 5 novembre 2021 (soit la date de mise en place de la plateforme qui permet la demande du programme d'AAP et la collecte des données des patients).

KEYTRUDA a obtenu l'AMM dans cette indication le 19 octobre 2021.

Un premier rapport couvrant la période allant du 05 novembre 2021 au 03 mai 2022 a été soumis aux autorités le 01 août 2022.

2- Données collectées

Dans ce deuxième rapport intermédiaire, les données présentées dans la partie 2A sont relatives à la période du 4 mai 2022 au 13 janvier 2023 (c'est-à-dire la date du 2ème gel de base de données) et celles présentées dans la partie 2B sont relatives à la période totale du programme du 5 novembre 2021 au 13 janvier 2023.

2.A. Patients de la période concernée par le rapport n°2 (du 4 mai 2022 au 13 janvier 2023 après la date du 1^{er} gel de la base de données)

a. Caractéristiques des nouveaux patients

Suivi des patients

Pendant la période concernée par le rapport périodique n°2, MSD a reçu des demandes d'accès au pembrolizumab en association avec une chimiothérapie pour 485 patients. Parmi ces demandes, 408 ont été approuvées, 77 (15,9 %) ne répondaient pas aux critères d'éligibilité pour les raisons suivantes :

- o 25 patients n'avaient pas un formulaire de demande complet pour accéder au traitement,
- o 21 patients étaient inclus dans des études cliniques en cours,
- o 31 patients avaient une demande d'accès au traitement non validée en raison de signatures manquantes.

Parmi les 408 patients ayant un formulaire de demande d'accès au traitement validé, 222 formulaires d'initiation ont été complétés. Les données de suivi périodique ont été renseignées pour 139 patients (62,6 %). Pour augmenter ce taux, un rappel automatique a été envoyé au prescripteur via la plateforme électronique 14 jours après la demande d'accès, et des appels de suivi ont été effectués (généralement aux pharmaciens lorsqu'ils ont renseigné leurs coordonnées téléphoniques).

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente des informations sur les caractéristiques générales et médicales des 408 patients inclus dans le programme durant la période concernée.

- La majorité des patients est de sexe féminin (n=405 ; 99,3 %),
- L'âge médian est de 60,5 ans (intervalle interquartile 49-71 ans),
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de ces patients est de $26,0 \pm 5,9$ kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montre que 177 patients (43,4 %) ont un IMC normal ; 24 patients (5,9 %) sont considérés comme ayant un poids insuffisant, 116 (28,4 %) sont en surpoids et 91 (22,3 %) sont obèses.

Caractéristiques de la maladie

- Les patients atteints de cancer métastatique représentent 88,2 % (n=360). La répartition des patients selon le stade de la maladie au moment de la demande d'accès au traitement montre que 160 patients (39,2 %) avaient un cancer métastatique de novo, 200 patients (49,0 %) avaient un cancer métastatique récidivant et 48 patients (11,8 %) avaient un cancer localement récurrent inopérable ;

- Le délai moyen entre la date du diagnostic primaire de CSTN avancé et la date de demande d'accès au traitement varie selon le stade de la maladie avec $19,6 \pm 41,1$ mois pour les récidivants locaux inopérables; $7,0 \pm 20,6$ mois pour les stades métastatiques de novo ; et $35,6 \pm 44,9$ mois pour les stades métastatique récidivant. Depuis la mise à disposition du pembrolizumab, le délai entre la date du diagnostic primaire et la demande d'accès au traitement, variait de 0 à 14 mois avec une moyenne de $2,0 \pm 2,5$ mois ;
- Les principales localisations métastatiques étaient les ganglions lymphatiques (57,1%), les os (32,8 %) et les poumons (32,6 %) ;
- La majorité des patientes étaient post-ménopausées (n=311 ; 76,8 %) ;
- Le score de performance ECOG se situait principalement entre 0 (n=232 ; 56,9 %) et 1 (n=165 ; 40,4 %) ; 11 patients (2,7 %) avaient un score ≥ 2 ;
- La mutation du gène gBRCA 1-2 a été explorée pour 192 patients (47,1 %), et la mutation a été identifiée chez 24 de ces patients (5,9 %) ;
- Les valeurs CPS sont regroupées en intervalles de 10. L'intervalle (10 - 19) comprenait 186 patients (45,6 %) et l'intervalle (20 - 29) comprenait 78 patients (19,1 %). De plus, 70 patients (17,2 %) présentaient un CPS ≥ 50 ;
- Une majorité de patients (61,3 % (n=250)) a commencé le pembrolizumab après un traitement initial pour le cancer du sein à un stade antérieur de la maladie ;
- Des antécédents familiaux de cancer du sein concernaient 101 patients (24,8 %).

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA

La majorité des patients (401/408 ; 98,3 %) s'est vu prescrire pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines au moment de la demande d'accès au traitement. Seuls 7 patients (1,7 %) se sont vu prescrire 400 mg toutes les 6 semaines à la demande d'accès au traitement.

Parmi les 222 patients ayant un formulaire d'initiation complété par le centre, le traitement a été initié selon la dose prescrite renseignée au moment de la demande d'accès pour 220 patients (99,1 %) tandis qu'un changement de régime a été renseigné pour 2 patients (0,9 %)..

Concernant la chimiothérapie associée au pembrolizumab, la majorité des patients s'est vu prescrire pembrolizumab en association avec soit le paclitaxel (n=210 ; 53,8 %) soit une combinaison carboplatine + gemcitabine (n=173 ; 44,4 %).

- 188 patients (48,2 %) étaient sous paclitaxel 90 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, tous les 28 jours ;
- 154 patients (39,5 %) étaient sous gemcitabine 1000 mg/m² et carboplatine AUC 2 aux jours 1 et 8, tous les 21 jours ;

La prescription de paclitaxel est plus fréquente chez les patients présentant des métastases de novo (n=105, 65,6%). La prescription de gemcitabine est légèrement prédominante chez les patients présentant le stade récidivant inopérable (n=25, 52,1%) et le stade récidivant métastatique (n=103, 51,5%)

Aussi, 41 patients se sont vu prescrire les mêmes protocoles mais avec des dosages différents :

- 22 patients (5,6 %) pour le protocole paclitaxel ;

- 19 patients (4,9 %) pour le protocole carboplatine + gemcitabine. Seuls 7 patients ont reçu KEYTRUDA en association avec l'éribuline (n=4), l'épirubicine (n=2) ou la capécitabine (n=1).

Une corticothérapie concomitante a été reportée chez 65 (15,9 %) patients à la demande d'accès ; chez 62 (27,9 %) patients au début du traitement ; et chez 36 (25,9 %) patients pendant la période de suivi (selon fiches disponibles).

Arrêt du traitement (temporaire ou définitif)

Au cours de la seconde période d'accès précoce, 16 arrêts temporaires ont été signalés pour 15 patients :

- Le délai entre la demande de traitement et l'interruption variait de 29 à 239 jours avec une moyenne de $76,1 \pm 52,2$ jours, une médiane de 59 jours et un intervalle interquartile de 43 à 86 jours.
- Le délai entre la demande de traitement et la ré-administration du traitement variait de 16 à 260 jours avec une moyenne de $87,3 \pm 63,5$ jours ; une médiane de 73 jours et un intervalle interquartile de 56 à 99,5 jours.
- Le délai entre l'arrêt du traitement et sa ré-administration variait de 1 à 52 jours avec une moyenne de $16,1 \pm 13,5$ jours ; une médiane de 14 jours et un intervalle interquartile de 7 à 21 jours.

Le motif d'arrêt temporaire était dû à la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement dans 12 cas sur 16. D'autres raisons d'arrêt ont été rapportées pour 4 patients.

Au total, un arrêt définitif de traitement a été déclaré pour 61 patients.

Le principal motif d'arrêt définitif du traitement était la progression de la maladie (n=42) :

La cause de décès de chaque patient est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Données indiquées dans les formulaires des patients décédés (n=10)

Sexe	Cause de décès
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Homme	Autre raison: Altération de l'état général du patient
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Autre raison: Altération de l'état général du patient
Femme	Autre raison: Inconnue
Femme	Autre raison: Donnée manquante

Sexe	Cause de décès
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Autre raison: Coma

Un patient a été déclaré décédé des suites d'un effet indésirable ; cependant, le patient n'a pas pris de KEYTRUDA et ce cas n'a donc pas été mentionné dans le tableau 1. Néanmoins, l'événement indésirable a été signalé à la pharmacovigilance.

Sur les 61 patients ayant arrêté définitivement KEYTRUDA, 45 ont continué à bénéficier d'un traitement ultérieur : une chimiothérapie pour 21 patients (46,7%), un traitement par sacituzumab govitecan pour 16 patients (35,6%) et d'autres traitements pour 10 patients (22,2%).

c. Données nationales de pharmacovigilance

Les données collectées au cours de la 2ème période sont similaires à celles de la période cumulée et sont présentées dans la section 2.B.c.

2.B. Patients concernés par l'ensemble de la période (du 5 novembre 2021 au 13 janvier 2023)

Cette partie présente des informations sur les patients inclus dans les première et deuxième périodes d'analyse (627 patients). Elle comprend des informations sur le suivi des patients inclus lors de la 1ère période.

a. Caractéristiques de l'ensemble des patients et prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période totale du programme, 739 demandes de pembrolizumab en association avec une chimiothérapie ont été reçues. 110 n'ont pas été acceptées pour les raisons suivantes :

- o 48 patients n'avaient pas de formulaire de demande d'accès au traitement complet,
- o 38 patients avaient une demande d'accès au traitement non valide en raison de signatures manquantes,
- o 21 patients ont été inclus dans des études cliniques en cours,
- o 3 patients présentaient une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,
- o 2 demandes avaient été soumises en double.

Parmi les 627 patients dont la demande d'accès au traitement a été validée, 363 formulaires d'initiation ont été complétés. Les données de suivi périodique ont été documentées pour 261 patients (soit 41,6 % des demandes d'accès au traitement validées). Pour augmenter ce taux,

une relance automatique a été envoyée au prescripteur par la plateforme électronique 14 jours après la demande d'accès, et des suivis téléphoniques ont été effectués (généralement vers les pharmaciens lorsqu'ils avaient préalablement donné leurs coordonnées téléphoniques).

Une simulation du nombre de formulaires d'initiation attendus en fonction de la date de la demande d'accès au traitement a été faite comme suit :

- Date prévue pour le deuxième cycle = date d'initiation (premier cycle) + 21 jours (délai entre 2 cycles KEYTRUDA + 5 jours (fenêtre acceptable)
- Date prévue pour le troisième cycle = date d'initiation (premier cycle) + 42 jours (délai entre 2 cycles KEYTRUDA) + 5 jours (fenêtre acceptable)
- Date prévue pour le cycle n = date d'initiation (premier cycle) + 21 jours x n (délai entre 2 cycles KEYTRUDA) + 5 jours (fenêtre de temps acceptable)

Table 1 Simulation du nombre de formulaires attendus

		Initiation	Cyc 2	Cyc 3	Cyc 4	Cyc 5	Cyc 6	Cyc 7	Cyc 8	Cyc 9	Cyc 10	Cyc 11	Cyc 12	Cyc 13	Cyc 14	Cyc 15	Cyc 16	Cyc 17	Cyc 18
Formulaires attendus*	/	627	354	339	314	301	285	269	255	243	212	201	174	152	124	107	84	64	45
Formulaires complétés (%)	627	363 (58)	222 (63)	204 (60)	173 (55)	135 (45)	103 (36)	79 (29)	70 (27)	48 (20)	36 (17)	29 (14)	27 (16)	19 (13)	13 (10)	9 (8)	6 (7)	2 (3)	1 (2)

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente des informations sur les caractéristiques générales et médicales de l'ensemble des patients inclus sur la période totale de l'accès précoce (du 05 novembre 2021 au 13 janvier 2023 ; n=627 patients).

- La majorité des patients est de sexe féminin (n= 623 ; 99,4 %) ;
- L'âge médian est de 59 ans (IQR 48-70 ans) ;
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de ces patients est de $26,1 \pm 5,7$ kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montre que 271 patients (43,3 %) ont un IMC normal ; 30 patients (4,8 %) sont considérés comme ayant un poids insuffisant, 185 (29,6 %) sont en surpoids et 140 (22,4 %) sont obèses.

Caractéristiques de la maladie

Parmi les 627 patients avec demande d'accès au traitement validée :

- Les patients atteints de cancer métastatique représentent 89,6 % (n=562) . La répartition des patients selon le stade de la maladie au moment de la demande d'accès au traitement a montré que 256 patients (40,8 %) avaient un cancer métastatique de novo, 306 patients (48,8 %) avaient un cancer métastatique récidivant et 65 patients (10,4 %) avaient un cancer localement récurrent inopérable ;
- Le délai moyen entre la date du diagnostic primaire de CSTN avancé et la date de demande d'accès au traitement varie selon le stade de la maladie, avec $20,4 \pm 36,2$ mois pour le stade localement récurrent inopérable ; $7,6 \pm 20,7$ mois pour le stade métastatique de novo ; et $36,8 \pm 47,9$ mois pour le stade métastatique récidivant ; Depuis la mise à disposition du pembrolizumab, le délai entre la date du diagnostic et la demande d'accès au traitement, variait de 0 à 14 mois avec une moyenne de $1,8 \pm 2,2$ mois ;
- Les principales localisations métastatiques étaient ganglionnaires (57,9 %), pulmonaires (34,6 %) et osseuses (31,7 %) ;
- La majorité des patientes était ménopausée (n=471 ; 75,6 %) ;
- Le score de performance ECOG était majoritairement compris entre 0 (n=381 ; 60,8 %) et 1 (n=227 ; 36,2 %) ; 19 patients (3,0 %) avaient un score ≥ 2 ;
- La mutation du gène gBRCA 1-2 a été explorée chez 292 patients (46,6 %), parmi eux cette mutation a été identifiée chez 36 patients (5,7 %) ;
- Les valeurs de CPS ont été regroupées en intervalles de 10. L'intervalle (10 – 19) comprenait 277 patients (44,1 %) et l'intervalle (20 – 29) comprenait 126 patients (20,1 %). De plus, 105 patients (16,7 %) présentaient un CPS ≥ 50 .
- La plupart des patients (60,0 % (n = 376)) a commencé le pembrolizumab après le traitement initial d'un cancer du sein à un stade antérieur de la maladie ;
- Des antécédents familiaux de cancer du sein concernaient 152 patients (24,2 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 387 prescripteurs ayant participé à ce programme, 94,8 % étaient des oncologues médicaux. Les institutions les plus impliquées dans ce programme sont :

- des centres de soins de courtes durées (40,3 %),
- des centres hospitaliers (32,7 %),
- des centres de lutte contre le cancer (13,7 %),
- des hôpitaux régionaux (10,9 %).

Les régions de France comptant le plus d'hôpitaux concernés par ce programme sont l'Île-de-France avec 36 hôpitaux, suivie de l'Auvergne-Rhône-Alpes avec 34 hôpitaux, les Hauts-de-France et la Nouvelle-Aquitaine avec 22 hôpitaux pour chacune d'entre elles. Les régions avec une participation inférieure à 10 hôpitaux sont le Centre-Val de Loire (n=9), la Normandie (n=7), les Pays de la Loire (n=6) et La Réunion (n=2).

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA

La plupart des patients (618/627 ; 98,6 %) s'est vu prescrire du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines. Seuls 9 patients (1,4 %) se sont vu prescrire du pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines au moment de la demande d'accès au traitement. Parmi les 363 patients ayant

une fiche d'initiation de traitement complétée par le centre, aucun changement de dose n'a été rapporté pour 358 patients (98,6 %) contre 5 patients (1,4 %) qui étaient concernés par un changement.

Concernant la chimiothérapie associée au pembrolizumab, pour la majorité des patients il s'agissait soit du paclitaxel (n=321 ; 53,4 %), soit une combinaison de carboplatine + gemcitabine (n=273 ; 45,4 %).

- 289 patients (48,1 %) étaient mis sous paclitaxel 90 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, tous les 28 jours,
- 251 patients (41,8 %) étaient mis sous gemcitabine 1000 mg/m² et carboplatine AUC 2 à J1 et J8, tous les 21 jours.

La prescription de paclitaxel a été plus fréquente chez les patients présentant des métastases de novo (n=171, 66.8%). La prescription de gemcitabine était légèrement prédominante pour les stades récidivants inopérables (n=35, 53.8%) et les stades récidivants métastatiques (n=166, 54.2%) (selon fiches disponibles).

54 patients se sont vu prescrire les mêmes protocoles mais avec des dosages différents :

- 32 patients (5,3 %) pour le protocole paclitaxel,
- 22 patients (3,7 %) pour le protocole carboplatine + gemcitabine.

Seuls 7 patients ont reçu KEYTRUDA en association avec de l'éribuline (n=4), de l'épirubicine (n=2) ou de la capécitabine (n=1).

Arrêt du traitement (temporaire ou définitif)

Sur la durée totale du programme, 46 arrêts temporaires de traitement ont été déclarés, qui concernaient 38 patients :

- Le délai entre la demande de traitement et l'interruption variait de 2 à 311 jours, avec une moyenne de 89,4 ± 67,5 jours.
- Le délai entre la demande de traitement et la ré-administration du traitement variait de 2 à 328 jours, avec une moyenne de 97,0 ± 65,8 jours.
- Le délai entre l'arrêt du traitement et la ré-administration variait de 0 à 52 jours, avec une moyenne de 17,2 ± 12,8 jours

Le motif d'arrêt temporaire était la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement dans 26 cas sur 46. D'autres raisons d'arrêt temporaire ont été déclarées pour 20 patients.

Au gel de la base de données, soit près de 15 mois après le début du programme, un arrêt définitif de traitement a été déclaré pour 156 patients. Les principaux motifs d'arrêt définitif du traitement étaient :

- Progression de la maladie (n=108),
- Décès (n=23),
- Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (n=15).

La cause de décès de chaque patient est présentée dans le tableau 2.

Table 2 : Données indiquées dans les formulaires des patients décédés (n = 23)

Sexe	Cause de décès
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Autre raison : Inconnue
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Homme	Autre raison : Altération de l'état général du patient
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Autre raison : Altération de l'état général du patient
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Autre raison : Suicide
Femme	Autre raison : Inconnue
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Autre raison : Donnée manquante
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Décès lié à la progression de la maladie
Femme	Autre raison : Coma

En outre, un patient est décédé des suites d'un effet indésirable ; cependant, le patient n'a pas pris de KEYTRUDA et ce cas n'a donc pas été mentionné dans la Table 2. Néanmoins, l'événement indésirable a été signalé à la pharmacovigilance.

Après l'arrêt définitif de KEYTRUDA, 111 patients (71,2%) ont poursuivi un traitement composé de sacituzumab govitecan pour 51 patients (45,9 %), d'une chimiothérapie pour 43 patients (38,7 %) et d'autres traitements pour 19 patients (17,1 %).

c. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Sur la totalité du programme (rapport de données PV couvrant la période du 5 novembre 2021 au 31 janvier 2023), 31 patients ont présenté des événements indésirables liés au traitement, dont 16 cas graves (Tableau 3).

Il n'y a eu aucun cas d'évolution fatale.

- Information de dernière minute : un cas non grave (Rapport EudraVigilance FR-AFSSAPS-MP20223140 – PT : Insuffisance rénale aiguë) analysé dans cette section concerne en fin de compte une patiente incluse dans le programme d'AAP KEYTRUDA pour cancer du sein précoce triple négatif.

Table 3 : Nombre de cas

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
31	16	0

Le tableau 4 décrit le nombre d'effets indésirables (par « *preferred terms* » (PT)), présentés par système organe, gravité et caractère attendu ou pas.

Table 4 : Nombre d'effets indésirables présentés par système organe (SOC)

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious		Non-Serious		Event Count Total	Listed (Event Count)	Unlisted (Event Count)
		Listed (Event Count)	Unlisted (Event Count)	Listed (Event Count)	Unlisted (Event Count)			
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	2	0	1	0	3	3	0
	Thrombocytopenia	1	0	0	0	1	1	0
Cardiac disorders	Myocardial oedema	0	1	0	0	1	0	1
	Myopericarditis	0	1	0	0	1	0	1
Endocrine disorders	Hyperthyroidism	1	0	0	0	1	1	0
Gastrointestinal disorders	Gastritis haemorrhagic	0	1	0	0	1	0	1
	Nausea	1	0	1	0	2	2	0
	Vomiting	1	0	0	0	1	1	0
General disorders and administration site conditions	Drug intolerance	0	0	0	1	1	0	1
	Hyperthermia	0	1	0	0	1	0	1
	Malaise	0	0	0	1	1	0	1
	No adverse event	0	0	4	0	4	4	0
	Pain	0	0	0	1	1	0	1
Hepatobiliary disorders	Cholestasis	0	1	0	0	1	0	1
	Hepatic cytolysis	0	1	0	0	1	0	1
Immune system disorders	Anaphylactic shock	0	1	0	0	1	0	1
Infections and infestations	Encephalitis	1	0	0	0	1	1	0
	Folliculitis	0	0	0	1	1	0	1
	Vulvitis	0	0	0	1	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications	Off label use	0	0	0	1	1	0	1

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious		Non-Serious		Event Count	Listed	Unlisted
		Listed	Unlisted	Listed	Unlisted	Total	(Event Count)	(Event Count)
		(Event Count)	(Event Count)	(Event Count)	(Event Count)			
	Indication							
Injury, poisoning and procedural complications	Product use issue	0	0	0	7	7	0	7
	Toxicity to various agents	0	0	0	2	2	0	2
Investigations	Liver function test abnormal	0	1	0	0	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders	Diabetic ketoacidosis	1	0	0	0	1	1	0
	Type 1 diabetes mellitus	2	0	1	0	3	3	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Malignant neoplasm progression	0	2	0	0	2	0	2
Nervous system disorders	Burning sensation	0	0	0	1	1	0	1
	Headache	0	0	1	0	1	1	0
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	0	0	1	0	1	1	0
	Cystitis interstitial	0	1	0	0	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	0	0	1	0	1	1	0
	Rhinitis allergic	0	0	0	1	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	0	0	1	0	1	1	0
Vascular disorders	Hot flush	0	0	0	1	1	0	1
Total		10	11	11	21	53	21	32

Situations particulières avec ou sans évènement indésirable :

Une administration de KEYTRUDA sans chimiothérapie (voir PT “ Hors AMM/Problème d'utilisation du produit/Utilisation du produit dans une indication non approuvée ”) a été rapportée pour 10 patients, dont :

- o 4 avec « Aucun événement indésirable » associé,
- o 2 avec « Progression de la tumeur maligne » associée,
- o 2 avec « Toxicité due à divers agents (chimiothérapie) » associés.

3- Conclusion

Le présent résumé présente les résultats intermédiaires de la collecte de données associée au programme d'AAP de KEYTRUDA, en association avec une chimiothérapie, pour le traitement du cancer du sein localement récurrent non résécable ou métastatique triple négatif (CSTN) chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. Les résultats présentés sont basés sur le gel la base de données cliniques effectué le 13 janvier 2023.

Il s'agit du deuxième rapport de données recueillies en situation réelle de l'AAP de KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie pour cette indication.

Les caractéristiques des patients inclus dans la deuxième période sont cohérentes avec celles de la première période. Ces caractéristiques sont similaires à celles des patients inclus dans l'essai clinique international KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10) et celles des patients de la cohorte

française ESME (quelle que soit l'expression de PD-L1), avec cependant une proportion plus élevée de patients au stade métastatique de novo.

Sur l'ensemble de la période, 16 cas graves de pharmacovigilance ont été rapportés, aucun d'évolution fatale.

La confiance dans ces résultats est renforcée par le bon maillage des centres sur le territoire. Ces résultats seront complétés par une analyse des données collectées jusqu'à la fin du programme d'AAP (à la date de publication du prix et du remboursement au Journal Officiel).