

KEYTRUDA (pembrolizumab)

Programme d'accès précoce, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Résumé du rapport de synthèse #2

Sur les données disponibles du 13 avril 2022 au 4 mai 2023

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 positif, renouvelée le 09 Mars 2023, 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 ou de stade précoce à haut risque de récurrence. La mise à disposition 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 cette même indication.

2- Données recueillies

Dans ce deuxième rapport intermédiaire, les données présentées dans la partie 2A sont relatives à la période du 2 septembre 2022 au 4 mai 2023 et celles présentées dans la partie 2B sont relatives à la période totale du programme du 13 avril 2022 au 4 mai 2023.

2.A. Patients de la période concernée par le rapport n°2 (du 2 septembre 2022 au 4 mai 2023)

a. Caractéristiques des nouveaux patients

Suivi des patients

Sur la période du 2 septembre 2022 au 4 mai 2023, 1984 demandes d'accès, émanant de 747 prescripteurs de 300 centres hospitaliers français ont été reçues et 1908 ont été approuvées. 76 n'ont pas été approuvées pour les raisons suivantes :

- 75 demandes n'avaient pas obtenu la double signature du prescripteur et du pharmacien,
- 1 patient était un doublon et a donc été exclu.

Pour les 1908 demandes d'accès au traitement validées, le taux de complétude constaté était de 49% pour les formulaires d'initiation et compris entre 51% et 69% pour les fiches de suivi.

Afin d'assurer la collecte de données la plus complète des relances régulières étaient effectuées.

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente des informations sur les caractéristiques générales et médicales des 1908 patients inclus sur cette période :

- La majorité des patients étaient des femmes (n=1906, 99,9 % ; hommes n=2, 0,1%) ;
- Les patients avaient entre 21 et 92 ans avec un âge médian de 52 ans (interquartile : 42-62 ans) ;
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de ces patients était de $26,2 \pm 5,76$ kg/m². La répartition selon les classes d'IMC montre que 873 patients (45,8 %) avaient un IMC normal ; 67 patients (3,5 %) étaient considérés en sous-poids (IMC<18.5) ; 526 patients (27,6 %) étaient en surpoids (IMC>25) et 442 patients (23,2 %) étaient obèses (IMC>30).

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 1908 patients :

- Le délai moyen entre la date de premier diagnostic et la demande d'accès au traitement était de 1,4 mois (interquartile : 1-1 mois) ;
- 1162 (60,9 %) patients présentaient un stade II de cancer du sein triple négatif et 646 (39,1 %) un stade III au moment de la demande d'accès au traitement ;
- La moitié des patientes étaient ménopausées (n=994, 52,1 %) ;

- Le score de performance ECOG était majoritairement de 0 (n=1653, 86,6 %), 245 patients (12,8 %) avaient un score de 1 et 10 patients (0,5 %) avaient un score ≥ 2 ;
- La mutation du gène BRCA 1-2 a été explorée pour 764 patients (40 %) ;
- Parmi la population analysée, 335 patientes (17,6 %) étaient nullipares et 1472 patients (77,1 %) étaient primipares ou multipares ;
- Pour le statut tabagique, 1453 (76,2 %) des patients étaient non-fumeurs et 253 (13,3 %) étaient fumeurs actifs ;
- Un antécédent familial de cancer du sein a été rapporté chez 630 (33 %) des patients ;
- 56 (2,9 %) patients ont déclaré une consommation quotidienne d'alcool.

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA

Un traitement par KEYTRUDA à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines a été planifié chez la majorité des patients (1900/1908 ; 99,6 %) au moment de la demande d'accès au traitement. La posologie de 400 mg toutes les 6 semaines était planifiée chez seulement 8 patients (0,4 %) au moment de la demande d'accès au traitement.

Au moment de la demande d'accès au traitement, 97 % des schémas de chimiothérapies associés à KEYTRUDA étaient paclitaxel – carboplatine – epirubicine ou doxorubicine – cyclophosphamide.

Entre 20 et 25 % des patients recevaient une corticothérapie concomitante à KEYTRUDA pendant la phase néoadjuvante, et <12 % des patients en ont reçu pendant la phase adjuvante.

Arrêt du traitement (temporaire ou définitif)

Au cours de cette période, 105 interruptions temporaires de traitement ont été rapportées :

- Le délai entre la première administration et l'interruption du traitement variait entre 7 et 162 jours avec une moyenne de $53,7 \pm 36,24$ jours ; une médiane de 42 jours et un écart interquartile de 21,5 à 64 jours ;
- Le délai entre l'interruption du traitement et la reprise variait entre 0 et 85 jours avec une moyenne de $17,1 \pm 15,99$ jours ; une médiane de 10 jours et un écart interquartile de 7 à 22 jours.

Concernant les raisons d'interruptions temporaires de traitement, 36,2 % étaient dues à un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement.

Parmi les 67 autres interruptions temporaires, 18 (26,9 %) étaient dues à une neutropénie.

Au cours de cette période, 59 arrêts définitifs du traitement ont été rapportés et tous étaient avec une posologie de KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines.

Les principales raisons d'arrêt définitif étaient :

- Arrêt lié à un effet indésirable (n=33 ; 55,9 %),
- Fin du traitement définie dans le RCP (n=5 ; 8,5 %),
- Progression de la maladie (n=8 ; 13,6 %),
- Ne répond plus aux critères d'éligibilité (n=2 ; 3,4 %),
- Perdu de vue (n=2 ; 3,4 %),
- Récidive (n=1 ; 1,7 %),
- Décès (n=1 ; 1,7 %)
- Souhait du patient d'interrompre le traitement (n=1 ; 1,7 %),
- Ne répond plus aux critères d'éligibilité (n=2 ; 3,4 %),
- Autres raisons (n=6 ; 10,2 %).

Un décès lié à un effet indésirable a été rapporté parmi les patients inclus pendant cette période chez une femme âgée de 80 ans.

Parmi les 59 patients ayant arrêté définitivement le traitement, 39 ont reçu des traitements ultérieurs dont :

- Epirubicine + Cyclophosphamide chez 7 (18,4 %) d'entre eux ;
- Carboplatine + Paclitaxel chez 6 (15,8 %) d'entre eux ;
- Capécitabine chez 4 (10,5 %) d'entre eux.

c. Données d'efficacité

Description de la chirurgie et de la réponse histologique

Parmi les patients dont la date de chirurgie était renseignée (n=47) : 14 (29,8 %) ont subi une mastectomie totale ; 35 (74,5 %) ont subi une chirurgie conservatrice ; 34/46 (73,9 %) ont présenté une réponse histologique complète après la chirurgie et 12/46 (26,1%) ont présenté des marges positives.

Le délai moyen entre la demande d'accès au traitement et la chirurgie était de $166,5 \pm 39,46$ jours (environ 5 mois et demi).

Évènement / Récidive de la maladie

Parmi les patients inclus, un formulaire de suivi incluant l'effet du traitement par KEYTRUDA a été complété chez 668.

Un total de 5 récurrences a été observé :

- Récidive locale chez 2 patients à la visite de suivi à 3 mois néoadjuvant,
- Progression de la maladie à distance chez 1 patient à la visite de suivi post-chirurgical,
- Progression locale de la maladie empêchant une chirurgie ou une reprise chirurgicale en marge saine chez 2 patients à la visite de suivi post-chirurgical.

2.B. Patients sur la période totale du programme

Cette partie présente les informations sur les patients inclus dans la 1^{ère} et la 2^{ème} période d'analyse (entre le 13 avril 2022 et le 04 mai 2023).

a. Caractéristiques de tous les patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période du 13 avril 2022 au 04 mai 2023, MSD France a reçu un total de 3139 demandes d'accès au traitement pour KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie.

Après évaluation, 121 n'ont pas été approuvées pour les raisons suivantes :

- Signature manquante (signature du prescripteur ou du pharmacien) (n=111),
- Patient ayant déjà reçu le traitement avant la mise en place de l'accès précoce (n=8),
- Demande d'accès au traitement reçue en doublon (n=2).

Ainsi, le nombre total de patients ayant été inclus dans l'accès précoce s'élevait à 3018.

Sur ces 3018 patients ayant une demande d'accès au traitement validée, le taux de complétude constaté était de 58 % pour les formulaires d'initiation (n=1745) et compris entre 44 % et 90 % pour les fiches de suivi. Afin d'assurer la collecte de données la plus exhaustive, des relances régulières ont été effectuées.

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente les informations sur les caractéristiques générales et médicales des patients inclus depuis le début de l'accès précoce (n=3018 patients) :

- La majorité des patients étaient des femmes (n=3016, 99,9 % ; 2 hommes 0,1%)
- Les patients avaient entre 19 et 92 ans, avec un âge médian de 52 ans (IQR 42-62)
- L'indice de masse corporelle moyen (IMC) moyen de ces patients était de $26,1 \pm 5,63$ kg/m². La répartition par classes d'IMC montre que 1390 patients (46,1 %) avaient un IMC normal ; 98 patients (3,2 %) étaient considérés en sous-poids ; 859 patients (28,5 %) étaient en surpoids et 671 patients (22,2 %) étaient obèses.

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 3018 patients :

- Le délai moyen entre la date du premier diagnostic et la demande d'accès au traitement était de 1,4 mois (interquartile : 1-2) ;
- 1834 (60,8 %) des patients présentaient un stade II de cancer du sein triple négatif et 1184 (39,2 %) présentaient un stade III au moment de la demande d'accès au traitement ;

- La moitié des patientes était ménopausée (n=1554, 51,5 %) ;
- Le score de performance ECOG était majoritairement de 0 (n=2608, 86,4 %) ; 396 patients (13,1 %) avaient un score de 1 et 14 patients (0,4 %) avaient un score ≥ 2 ;
- La mutation du gène BRCA 1-2 a été recherchée pour 1272 patients (42,1 %).
- 548 (18,2 %) patientes étaient nullipares et 2296 (76,1 %) patientes étaient primipares ou multipares.
- Pour le statut tabagique, 2297 (76,1 %) des patients étaient non-fumeurs et 398 (13,2 %) étaient fumeurs actifs.
- Un antécédent familial de cancer du sein a été reporté chez 1005 (33 %) des patients.
- 89 (2,9 %) patients ont déclaré une consommation quotidienne d'alcool.

Caractéristiques des prescripteurs

300 centres, représentés par 746 médecins (dont 92,6 % d'oncologues médicaux) ayant inclus au moins un patient, ont participé à l'accès précoce.

Les régions françaises les plus représentées en nombre d'établissements sont l'Île-de-France (62 centres), suivie par l'Auvergne-Rhône-Alpes (38 centres) et les Hauts-de-France (30 centres). Il est à noter également qu'un centre a participé dans chacun des départements d'Outre-Mer suivants : Guadeloupe, Martinique et Guyane.

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA

Un traitement par KEYTRUDA à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines a été planifié pour la majorité des patients (2999/3018 ; 99,4 %) lors de la demande d'accès au traitement.

A la visite de suivi post-chirurgical, 263 patients (94,6 %) se sont vu prescrire KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines ; 154 (95,1 %) à la visite de suivi à 3 mois adjuvant ; et 67 (94,4 %) à la visite de suivi à 6 mois adjuvant.

Au moment de la demande d'accès au traitement, 96 % des schémas de chimiothérapie associée à KEYTRUDA étaient paclitaxel – carboplatine – epirubicine ou doxorubicine – cyclophosphamide

Entre 20 et 25% des patients ont reçu une corticothérapie concomitante pendant la phase néoadjuvante, et <10% des patients en ont reçu une pendant la phase adjuvante.

Arrêts de traitement (temporaires et permanents)

Sur toute la période de l'accès précoce, 320 interruptions temporaires de traitement ont été rapportées :

- Le délai entre la première administration du traitement et l'arrêt variait de 7 à 291 jours, avec une moyenne de $73,4 \pm 51,87$ jours, une médiane de 63 jours et un espace interquartile de 35 à 105 jours.

- Le délai entre l'interruption de traitement et la reprise variait de 0 à 114 jours avec une moyenne de $23,1 \pm 23,17$ jours, une médiane de 14 jours et un espace interquartile de 7 à 28 jours.

Des interruptions temporaires de traitement étaient dues à l'apparition d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement dans 138 cas (43,3%). Parmi les 181 autres interruptions temporaires, 34 (18,8 %) étaient dues à une neutropénie.

Au moment du gel de la base, soit 13 mois après le début du programme, 219 patients avaient arrêté le traitement de façon permanente. La quasi-totalité de ces patients (218/219 ; 99,5 %) étaient sous KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines.

Les principales raisons d'arrêt permanent de traitement étaient :

- Survenue d'un effet indésirable lié au traitement (n=116 ; 53,0 %),
- Fin du traitement définie dans le RCP (n=25 ; 11,4 %),
- Progression de la maladie (n=34 ; 15,5 %),
- Récidive (n=2 ; 0,9 %),
- Décès (n=2 ; 0,9 %)
- Ne remplit plus les critères d'éligibilité (n=5 ; 2,3 %),
- Souhait du patient d'interrompre le traitement (n=8 ; 3,7%),
- Patient perdu de vue (n=4 ; 1,8 %),
- Autres raisons (n=23 ; 10,5 %).

L'un des décès était lié à un effet indésirable lié au traitement et l'autre lié à une embolie pulmonaire post-opératoire.

Parmi les 219 patients ayant arrêté le traitement, 115 ont reçu des traitements ultérieurs notamment : epirubicine + cyclophosphamide chez 18,8 % de ces patients ; capécitabine chez 14,3% des patients et carboplatine + paclitaxel chez 8,9 % des patients.

c. Données d'efficacité

Description de la chirurgie et de la réponse histologique

Parmi les patients avec une date de chirurgie renseignée (n=331) : 126/330 (38,2 %) ont subi une mastectomie totale ; 211/329 (64,1 %) ont subi une chirurgie conservatrice ; 225/326 (69,0 %) ont présenté une réponse histologique complète après la dernière chirurgie et 43 (13,1%) ont présenté des marges positives. Le délai moyen entre la demande d'accès au traitement et la chirurgie était de $173,4 \pm 35,81$ jours (environ 6 mois).

Évènement / Récidive de la maladie

Parmi les patients inclus, un formulaire de suivi incluant l'effet du traitement par KEYTRUDA a été complété chez 1324.

Un total de 19 récurrences a été observé :

- Progression locale de la maladie empêchant une chirurgie ou une reprise chirurgicale en marge saine chez 7 patients (36,8 %),
- Progression de la maladie à distance chez 7 patients (36,8 %),
- Récidive locale chez 3 patients (15,8 %),
- Récidive à distance chez 1 patient (5,3 %),
- Deuxième tumeur maligne primaire chez 1 patient (5,3 %).

d. Données de qualité de vie

A la date du gel de la base, le nombre de questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 recueillis ne permettait pas d'établir une analyse. Compte tenu de cette faible représentativité, il ne semblait pas pertinent de les présenter dans ce rapport.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Les cas présentés dans cette section ont été reçus directement par MSD France dans le cadre de cet accès précoce, ainsi que par Eudravigilance pour lesquels il a été clairement identifié que les patients étaient inclus dans cet accès précoce. Il n'est donc pas possible de comparer les événements indésirables présentés ici avec ceux présentés dans la rubrique précédente « Arrêts de traitement », où seuls les événements indésirables rapportés via les questionnaires d'arrêt sont présentés.

Sur la période du 13 avril 2022 au 04 mai 2023, 137 patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement (selon le notificateur), dont 97 cas graves. 3 cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Nombre d'effets indésirables présentés par System Organ Class (SOC)

Le tableau 1 décrit le nombre de cas d'événements indésirables liés au traitement, présentés par System Organ Class (SOC), par gravité et caractère attendus/inattendus.

Tableau 1 : Nombre d'effets indésirables présentés par System Organ Class (SOC)

Evènement System Organ Class	Evènement précis	Evènement grave		Evènement non grave		Nombre d'évènements
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Total
Dérégulation sanguine ou du système lymphatique	Anémie	4	0	0	0	4
	Défaillance moelle osseuse	0	1	0	0	1
	Cytopénie	0	1	0	0	1
	Aplasie fébrile de la moelle osseuse	0	4	0	0	4
	Neutropénie fébrile	0	1	0	0	1
	Hématotoxicité	0	0	0	1	1
	Anémie hémolytique	0	1	0	0	1
	Thrombocytopénie immunologique	1	0	0	0	1
	Neutropénie	8	1	3	0	12
	Pancytopenie	0	1	0	0	1
	Thrombocytopénie	6	0	0	0	6
	Thrombocytose	0	1	0	0	1
Troubles cardiaques	Fibrillation atriale	2	0	0	0	2
	Arrêt cardiaque aigu	0	1	0	0	1
	Myocardite	1	1	0	0	2
	Myopéricardite	0	1	0	0	1
Troubles génétiques, familiaux ou congénitaux	Aplasie	0	2	0	0	2
Troubles endocriniens	Insuffisance surrénale	7	0	0	0	7
	Hypothyroïdie auto-immune	0	1	0	0	1
	Carence en glucocorticoïdes	0	1	0	0	1
	Hyperthyroïdie	1	0	1	0	2
	Hypophysite	2	0	0	0	2
	Hypothyroïdie	4	0	0	0	4
	Hypothyroïdie d'origine immunologique	1	0	0	0	1
	Trouble de la thyroïde	0	0	3	0	3
Troubles gastrointestinaux	Thyroïdite	0	0	1	0	1
	Douleurs abdominales	0	0	1	0	1
	Colite	1	0	0	0	1
	Diarrhée	1	0	0	0	1
	Dyspepsie	0	0	0	1	1
	Entérocolite hémorragique	0	1	0	0	1
	Saignement gingival	0	1	0	0	1
	Nausée	2	0	1	0	3
	Oesophagite	0	1	0	0	1
	Pancréatite aiguë	1	0	0	0	1
	Trouble dentaire	0	0	0	1	1
	Vomissements	1	0	2	0	3
Troubles généraux et conditions d'administration	Evènement indésirable	0	0	0	1	1
	Asthénie	2	0	4	0	6
	Inconfort de la poitrine	0	0	0	2	2
	Condition aggravée	0	1	0	0	1
	Médicament inefficace	0	0	0	1	1
	Intolérance au médicament	0	0	0	3	3
	Fatigue	0	0	2	0	2
	Détérioration générale de la santé physique	0	0	0	2	2
	Hyperthermie	0	2	0	0	2
	Malaise	0	0	0	3	3
	Inflammation muqueuse	0	1	0	0	1
	Pas d'évènement indésirable	0	0	2	0	2
	Douleur	0	0	0	1	1
	Pyrexie	1	0	1	0	2
Troubles hépatobiliaires	Hépatite auto-immune	2	0	0	0	2
	Atteinte du foie induite par le médicament	1	0	0	0	1
	Cytolyse hépatique	0	6	0	0	6
	Hépatite	4	0	0	0	4
	Hépatite aiguë	1	0	0	0	1
	Hépatite cholestatique	0	1	0	0	1
	Atteinte hépatocellulaire	0	1	0	0	1
	Hépatotoxicité	0	1	0	0	1
Troubles du système immunitaire	Atteinte du foie	0	1	0	0	1
	Choc anaphylactique	0	1	0	0	1
	Hypersensibilité au médicament	0	0	3	0	3
	Lymphohistose Lymphohistiocytose	1	0	0	0	1
Infections et infestations	Encéphalite	3	1	0	0	4
	Infection urinaire à <i>E. coli</i>	0	0	0	1	1
	Folliculite	0	0	0	1	1
	Hépatite E	0	1	0	0	1
	Laryngopharyngite	0	1	0	0	1
	Méningite aseptique	0	1	0	0	1
	Fasciite nécrosante	0	1	0	0	1
	Candidose oesophagienne	0	1	0	0	1
	Pneumocystite à jirovecii pneumonia	0	1	0	0	1

KEYTRUDA® (pembrolizumab)
Résumé du rapport de synthèse AP160 – 26 juillet 2023

Evènement System Organ Class	Evènement précis	Evènement grave		Evènement non grave		Nombre d'évènements
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Total
Infections et infestations	Pneumonie	1	0	0	0	1
	Infection d'une plaie post-opératoire	0	1	0	0	1
	Pyélonéphrite	0	1	0	0	1
	Sepsis	0	1	0	0	1
	Choc septique	0	1	0	0	1
	Vulvite	0	0	0	1	1
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	Exposition pendant la grossesse	0	0	0	1	1
	Rythme d'administration inapproprié	0	0	0	11	11
	Mésusage intentionnel	0	0	0	1	1
	Atteinte intestinale	0	0	0	1	1
	Utilisation hors AMM	0	0	0	2	2
	Thrombose post-opératoire	0	1	0	0	1
	Administration interrompue	0	0	0	1	1
	Utilisation du produit dans une indication	0	0	0	6	6
	Problème lié l'utilisation du produit	0	0	0	4	4
Examens	Toxicité d'agents divers	0	1	0	1	2
	Test sanguin anormal	0	0	0	1	1
	Diminution de l'hormone sanguine	0	1	0	0	1
	Diminution de l'hémoglobine	0	0	0	1	1
	Fonctionnement anormal du foie	0	1	0	0	1
	Diminution des plaquettes	0	0	0	1	1
	Diminution de la troponine	0	0	0	1	1
Troubles de la nutrition et métaboliques	Baisse d'appétit	0	0	2	0	2
	Diabète sucré	0	1	0	0	1
	Hypoglycémie	0	0	0	2	2
	Hypomagnésémie	0	1	0	0	1
	Diabète sucré de type 1	2	0	0	0	2
	Diabète sucré de type 2	0	2	0	0	2
Troubles musculosquelettiques et des tissus connecteurs	Arthralgie	1	0	0	0	1
	Arthropathie	0	1	0	0	1
	Douleurs dorsales	0	0	1	0	1
	Douleurs musculosquelettiques	0	0	2	0	2
	Myalgie	1	0	0	0	1
	Myosite	1	0	0	0	1
	Polyarthrite	1	0	0	0	1
	Trouble rhumatique	0	0	0	1	1
	Fatigue du cancer	0	1	0	0	1
Neoplasmes bénins, malins et non spécifiés	Progression tumorale maligne	0	2	0	0	2
		0	0	1	0	1
Troubles du système nerveux	Vertiges	0	0	1	0	1
	Dysgueusie	0	1	0	0	1
	Paralysie faciale	0	1	0	0	1
	Maux de tête	0	0	1	0	1
	Paralysie du 3ème nerf crânien	0	1	0	0	1
	Neuropathie périphérique	1	0	0	0	1
Troubles rénaux et urinaires	Atteinte rénale aiguë	1	0	1	0	2
	Insuffisance rénale	1	0	0	0	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	0	0	1	0	1
	Epistaxis	0	1	0	0	1
	Maladie pulmonaire d'origine	1	0	0	0	1
	Trouble pulmonaire	0	2	0	1	3
	Rhinite allergique	0	0	0	1	1
		0	1	0	0	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angioedème	0	1	0	0	1
	Erythème	0	0	2	0	2
	Kératose lichenoïde	1	0	0	0	1
	Troubles onguaires	0	0	0	1	1
	Prurit	0	0	2	0	2
	Rash	0	0	2	0	2
	Rash morbilliforme	0	1	0	0	1
	Rash pruritique	0	0	1	0	1
	Réaction cutanée grave	0	1	0	0	1
	Sensation de brûlure de la peau	0	0	0	1	1
	Réaction cutanée	0	0	0	2	2
	Toxicité cutanée	0	1	0	0	1
	Nécrolyse épidermique toxique	0	1	0	0	1
	Urticaire	0	0	1	0	1
Chirurgie et opérations médicales	Radiothérapie	0	1	0	0	1
	Chirurgie	0	0	0	2	2
	Retard de traitement	0	1	0	0	1
Troubles vasculaires	Hémorragies	0	1	0	0	1
	Flush	0	0	0	1	1
	Hypertension	0	0	1	0	1

Situations particulières avec ou sans effet indésirable

Onze cas, mentionnant l'évènement indésirable « Utilisation hors AMM », ont été identifiés et rapportés par MSD France durant la période concernée.

3. Conclusion

Le nombre de patients et la dynamique des demandes d'accès à KEYTRUDA validées objectivent le besoin de santé publique non couvert.

Depuis le début de la mise à disposition du traitement dans le cadre de cet accès précoce (13 avril 2022 et jusqu'au 4 mai 2023), KEYTRUDA a été prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, au mode d'administration et aux contre-indications indiqués dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Les caractéristiques des patients inclus sur la deuxième période sont cohérentes avec celles de la première période. Ces caractéristiques générales et médicales restent similaires à celles des patients inclus dans l'essai clinique pivotale KEYNOTE-522, et de la sous-population française de l'essai, avec cependant une proportion plus élevée de stade III au moment de la demande d'accès.

Concernant les résultats cliniques, un taux de chirurgie conservatrice plus élevé que dans la KN-522 est observé (64,1 % versus 45,2 %, respectivement). Par ailleurs, le taux de réponse histologique complète est du même ordre que celui rapporté dans la KN522 (69 % versus 64,8 %, respectivement).

Un traitement par KEYTRUDA à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines était planifié chez pratiquement tous les patients (99,4 %) au moment de la demande d'accès. A l'initiation, l'association de chimiothérapie néoadjuvante la plus fréquente (95,4%) était : paclitaxel – carboplatine – doxorubicine ou epirubicine – cyclophosphamide.

Sur l'ensemble de la période avec 3018 patients inclus, 320 interruptions temporaires de traitement ainsi que 219 interruptions permanentes ont été rapportées. 97 cas graves liés au traitement ont été rapportés, dont 3 cas d'évolution fatale. Dans l'étude KEYNOTE-522, il a été observé 34,1 % de cas graves liés et 0,5 % de décès liés au traitement.

Un des biais de ce recueil de données est l'absence de complétude des formulaires pour l'ensemble des patients (initiation et suivi). Afin d'y remédier, des actions spécifiques ont été mises en place :

- mise à disposition d'un guide d'utilisation de 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 ;
- relance et sensibilisation régulières des établissements à l'importance de la complétude des données et du respect de la temporalité.

Les données collectées en accord avec le PUT-RD sont conformes à l'efficacité ou la sécurité de KEYTRUDA dans cette indication et sont concordantes avec les connaissances cliniques actuelles.

Le bon maillage des centres sur le territoire national ainsi que la diversité des catégories des centres renforcent la fiabilité de ces résultats.

Ces résultats seront complétés par une analyse finale des données collectées jusqu'à la fin de l'accès précoce (correspondant à la date de publication du prix et du remboursement au Journal Officiel).