
KEYTRUDA (pembrolizumab)

Accès précoce

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

Résumé du rapport final

Sur les données disponibles du 5 novembre 2021 au 4 juillet 2023

1- Introduction

Le 3 novembre 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM (autorisation de mise sur le marché), renouvelée le 17 novembre 2022 pour le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « 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 ». L'accès à 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 d'accès au programme d'AAP et la collecte des données des patients).

Un premier rapport couvrant la période du 05 novembre 2021 au 03 mai 2022 a été soumis aux autorités le 01 août 2022. Un deuxième rapport couvrant la période du 04 mai 2022 au 13 janvier 2023 a été soumis aux autorités le 06 avril 2023.

Ce rapport final couvre la période du 14 janvier 2023 au 4 juillet 2023 ainsi que la période totale du programme.

L'indication de KEYTRUDA est prise en charge dans le droit commun depuis le 4 juillet 2023.

2- Données recueillies

Dans ce troisième et dernier rapport, les données présentées dans la partie 2A couvre la période du 14 janvier 2023 au 4 juillet 2023 et celles présentées dans la partie 2B couvre la période totale du programme soit du 05 novembre 2021 au 4 juillet 2023.

Les analyses sont basées sur les données des patients pour lesquels un formulaire de demande d'accès au traitement a été dûment complété et validé (signé à la fois par le médecin et le pharmacien).

2.A. Patients inclus au cours de la 3^{ème} période d'accès précoce (du 14 janvier 2023 au 4 juillet 2023)

2.A.a. Caractéristiques des nouveaux patients

Suivi des patients

Sur la période du 14 janvier 2023 au 4 juillet 2023, 299 demandes d'accès au KEYTRUDA association avec une chimiothérapie, émanant de 117 prescripteurs exerçant dans 93 centres hospitaliers français, ont été reçues dont 257 ont été approuvées.

Pour les 257 demandes d'accès au traitement validées, le taux de complétude constaté était de 54 % pour les formulaires d'initiation et était en moyenne de 32 % 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 257 patients inclus sur cette période.

Au total :

- La majorité des patients étaient des femmes (N= 256, 99,6 %).
- L'âge moyen était de 60,5 ± 13,9 ans.
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de 25,6 ± 5,8 Kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montrait que 6,2 % des patients (N=16) étaient en insuffisance pondérale, 47,9 % (N=123) avaient une corpulence normale, 26,1 % (N=67) étaient en surpoids, et 19,8 % (N=51) étaient obèses.

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 257 patients :

- Les patients atteints de cancer métastatique au moment de la demande d'accès au traitement représentaient 91,8 % (N=236) : 48,2 % des patients (N=124) avaient un cancer métastatique *de novo* et 43,6 % des patients (N=112) avaient un cancer métastatique récidivant. De plus, 8,2 % des patients (N=21) 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 variait selon le stade de la maladie, avec 14,1 ± 40,0 mois pour les stades récidivants locaux inopérables, 4,8 ± 12,2 mois pour les stades métastatiques *de novo*, et 38,9 ± 46,8 mois pour les stades métastatiques récidivants. Depuis la mise à disposition du pembrolizumab dans le cadre de l'accès précoce, le délai entre la date du diagnostic primaire de CSTN avancé et la demande d'accès au traitement était compris entre 0 et 19 mois, avec une moyenne de 3,1 ± 4,5 mois.
- Le score de performance ECOG se situait principalement entre 0 (52,5 % ; N=135) et 1 (39,3 % ; N=101), avec seulement 8,2 % des patients (N=21) avec un score ≥ 2.
- Les principales localisations des métastases étaient les ganglions lymphatiques (58,8 %, N=151), les os (40,5 %, N=104) et les poumons (38,1 %, N=98).
- La mutation du gène *gBRCA 1/2* a été testée chez 45,1 % des patients (N=116) et identifiée chez 5,4 % de tous les patients (N=14/257).
- Les valeurs CPS étaient regroupées en intervalles de 10. L'intervalle [10 – 19] comprenait 45,1 % des patients (N=116), l'intervalle [20 – 29] 20,6 % des patients (N=53), l'intervalle [30 – 39] 10,5 % des patients (N=27), l'intervalle [40 – 49] 3,5 % des patients (N=9), et 20,2 % des patients (N=52) présentaient un CPS ≥ 50.
- La majorité des femmes étaient ménopausées (80,9 %, N=207/256).
- Des antécédents familiaux de cancer du sein concernaient 20,6 % des patients (N=53).
- Les patients ayant commencé le pembrolizumab après un traitement initial pour le cancer du sein à un stade antérieur de la maladie représentaient 45,9 % (N=118), et pour la majorité de ces patients il s'agissait d'un traitement par taxanes ou anthracyclines (94,1 %, N=111 ; 90,7 %, N=107, respectivement).

Caractéristiques des prescripteurs

Les 117 prescripteurs de KEYTRUDA concernés par la 3^{ème} période dans le cadre de cet accès précoce étaient majoritairement des médecins oncologues (91,5 %, N=107).

Leurs lieux d'exercice, issus de la base de données gouvernementale¹ classant les centres en fonction de leur numéro FINESS, étaient 93 centres répartis comme suit :

- 37,6 % (N=35) dans des établissements de Soins de Courte Durée.
- 29,0 % (N=27) dans des Centres Hospitaliers.
- 17,2 % (N=16) dans des Centres de Lutte contre le Cancer.
- 15,1 % (N=14) dans des Centres Hospitaliers Régionaux.
- 1,1 % (N=1) dans des établissements de santé privé autorisés en SSR.

Les régions de France avec le plus de centres participants dans cet accès précoce étaient l'Île-de-France (14,0 %, 13 centres), la Nouvelle-Aquitaine (14,0 %, 13 centres) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (11,8 %, 11 centres). Les régions avec le moins de centres participants étaient les départements d'outre-mer (Martinique et Réunion ; 1,1 % et 1 centre chacun).

Une distribution similaire se retrouvait sur les régions de France avec le plus de patients inclus dans ce programme : l'Île-de-France avec 49 patients (19,1 %), la Nouvelle-Aquitaine avec 32 patients (12,5 %), et l'Auvergne-Rhône-Alpes avec 30 patients (11,7 %). Cependant, en se basant sur la densité de population (par million d'habitants), c'était la Martinique (6 patients/million d'habitants) et la Normandie, Nouvelle-Aquitaine et Provence-Alpes-Côte d'Azur (5 patients/million d'habitants chacun) qui ont inclus le plus de patients.

2.A.b. Conditions d'utilisation du médicament

Posologie

Lors de la demande d'accès au traitement, KEYTRUDA , les médecins envisageaient de prescrire à 99,6 % des patients (N=256) une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines et à 0,4 % des patients (N=1) une posologie de 400 mg toutes les 6 semaines (Tableau 1).

Tableau 1 : Posologie de KEYTRUDA – Période du 14 janvier 2023 au 4 juillet 2023

Variables	Résultats (N [%])
Posologie envisagée pour KEYTRUDA	
N	257
200 mg toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	256 (99,6 %)
400 mg toutes les 6 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	1 (0,4 %)

¹ Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

Parmi les 137 patients ayant un formulaire d'initiation complété par le centre, le traitement a été initié selon la dose envisagée renseignée au moment de la demande d'accès pour tous (100 %), et aucun changement de dose n'a été réalisé.

Chimiothérapie associée au KEYTRUDA

La chimiothérapie associée au KEYTRUDA était majoritairement le paclitaxel ou la gemcitabine + la carboplatine :

- 53,7 % des patients (N=138) étaient sous paclitaxel 90 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, tous les 28 jours.
- 33,1 % des patients (N=85) étaient sous gemcitabine 1000 mg/m² et carboplatine AUC 2 aux jours 1 et 8, tous les 21 jours.

Le Paclitaxel était la chimiothérapie associée la plus fréquente chez les patients présentant des métastases *de novo* (63,7 %, N=79/124) et les patients présentant le stade récurrent inopérable (47,6 %, N=10/21). Gemcitabine + carboplatine était la chimiothérapie associée la plus fréquente chez les patients présentant une rechute métastatique (46,4 %, N=52/112).

Corticothérapie concomitante

Une corticothérapie concomitante a été rapportée chez 19,8 % des patients (N=51/257) à la demande d'accès, chez 30,7 % des patients (N=42/137) à l'initiation du traitement, et chez 35,6 % des patients (N=32/90) pendant la période de suivi.

Arrêt temporaire du traitement

Au cours de la troisième période d'accès précoce, 22 arrêts temporaires de traitement ont été rapportés :

- Le délai entre la demande de traitement et l'interruption variait de 21 à 286 jours avec une moyenne de 75,7 ± 55,5 jours.
- Le délai entre l'arrêt du traitement et sa ré-administration variait de 0 à 83 jours avec une moyenne de 18,9 ± 21,8 jours.

Le motif d'arrêt temporaire était la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement pour 40,9 % des arrêts (N=9/22) et une autre raison pour 59,1 % des arrêts (N=13/22).

Arrêt définitif du traitement

Au cours de la troisième période d'accès précoce, 32 patients ont interrompu définitivement le traitement.

Parmi ces patients, les raisons d'arrêt du traitement étaient :

- Progression de la maladie (59,4 %, N=19/32).
- Décès (34,4 %, N=11/32).
- Effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (3,1 %, N=1/32).

- Autre raison (3,1 %, N=1/32).

La majorité des 11 décès reportés étaient liés à la progression de la maladie (72,7 %, N=8), un décès était lié à un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (pneumopathie à médiation immunitaire), et 2 décès étaient liés à une autre raison.

Sur les 32 patients ayant arrêté définitivement KEYTRUDA, 65,6 % (N=21) avaient bénéficié d'un traitement ultérieur (11 patients étant décédés): sacituzumab govitecan pour 57,1 % des patients (N=12), une chimiothérapie pour 23,8 % (N=5), et un autre traitement pour 19,0 % (N=4).

2.B. Patients inclus sur la période totale du programme (du 5 novembre 2021 au 4 juillet 2023)

2.B.a. Caractéristiques générales de tous les patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période totale (du 5 novembre 2021 au 4 juillet 2023), 1038 demandes d'accès au KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie, émanant de 501 prescripteurs exerçant dans 250 centres hospitaliers français, ont été reçues dont 883 ont été approuvées.

Pour les 883 demandes d'accès au traitement validées, le taux de complétude constaté était de 62 % pour les formulaires d'initiation et était en moyenne de 21 % pour les fiches de suivi.

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

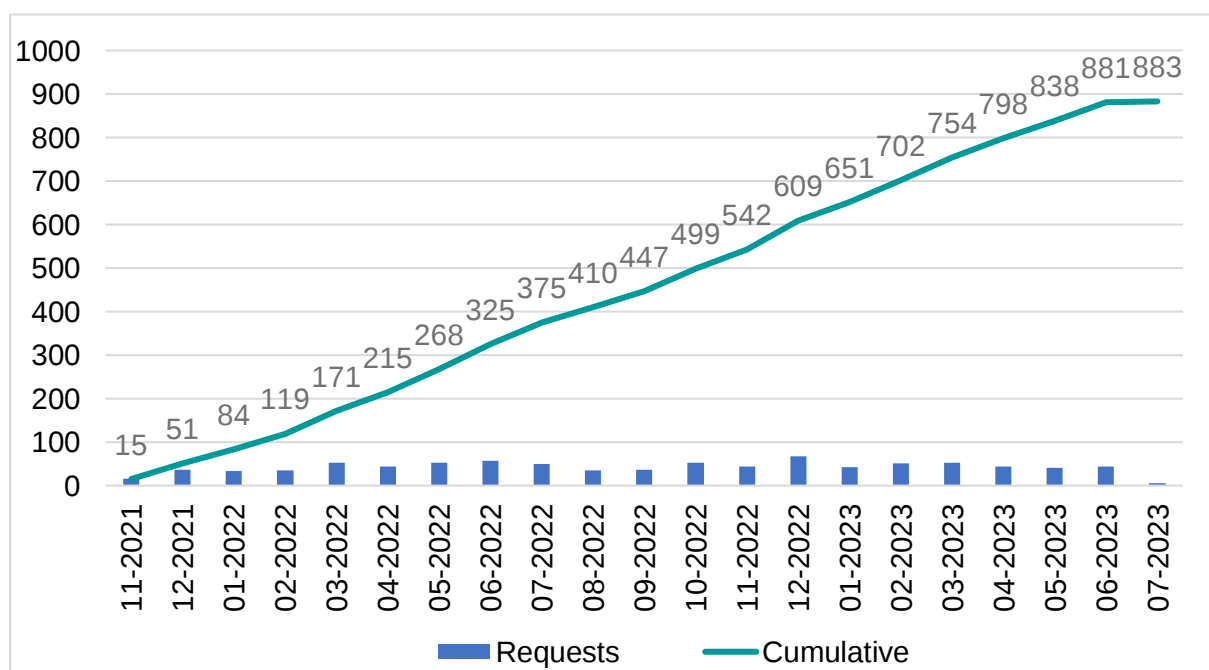


Figure 1 - Evolution du nombre de demandes approuvées par mois

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente des informations sur les caractéristiques générales et médicales des 883 patients inclus sur toute la période de l'accès précoce.

Au total :

- La majorité des patients étaient des femmes (N= 878, 99,4 %).
- L'âge moyen était de $59,2 \pm 14,1$ ans.
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de $25,9 \pm 5,7$ kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montrait que 5,2 % des patients (N=46) étaient en insuffisance pondérale, 44,7 % (N=394) avaient une corpulence normale, 28,5 % (N=251) étaient en surpoids, et 21,7 % (N=191) étaient obèses.

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 883 patients :

- Les patients atteints de cancer métastatique au moment de la demande d'accès au traitement représentaient 90,4 % (N=798) : 47,3 % des patients (N=418) avaient un cancer métastatique récidivant et 43,0 % des patients (N=380) avaient un cancer métastatique *de novo*. De plus, 9,6 % des patients (N=85) 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 variait selon le stade de la maladie, avec $19,1 \pm 37,2$ mois pour les stades récidivants locaux inopérables, $6,7 \pm 18,3$ mois pour les stades métastatiques *de novo*, et $37,4 \pm 47,5$ mois pour les stades métastatiques récidivants. Depuis la mise à disposition du pembrolizumab dans le cadre de l'accès précoce, le délai entre la date du diagnostic primaire de CSTN avancé et la demande d'accès au traitement était compris entre 0 et 19 mois, avec une moyenne de $2,3 \pm 3,3$ mois.
- Le score de performance ECOG se situait principalement entre 0 (58,3 %, N=515) et 1 (37,1 % ; N=328), avec seulement 4,5 % des patients (N=40) avec un score ≥ 2 .
- Les principales localisations des métastases étaient les ganglions lymphatiques (58,2 %, N=514), les poumons (35,7 %, N=315), et les os (34,3 %, N=303).
- La mutation du gène *gBRCA 1/2* a été testée chez 46,1 % des patients (N=407) et identifiée chez 5,7 % de tous les patients (N=50/883).
- Les valeurs CPS étaient regroupées en intervalles de 10. L'intervalle [10 – 19] comprenait 44,5 % des patients (N=393), l'intervalle [20 – 29] 20,2 % des patients (N=178), l'intervalle [30 – 39] 12,3 % des patients (N=109), l'intervalle [40 – 49] 4,9 % des patients (N=43), et 17,8 % des patients (N=157) présentaient un CPS ≥ 50 . De plus, 1 patient avait un CPS < 10 et 2 patients avait un CPS ≥ 10 mais avec une valeur inconnue.
- La majorité des femmes étaient ménopausées (77,1 %, N=677/878).
- Des antécédents familiaux de cancer du sein concernaient 23,2 % des patients (N=205).
- Les patients ayant commencé le pembrolizumab après un traitement initial pour le cancer du sein à un stade antérieur de la maladie représentaient 55,8 % (N=493), et

pour la majorité de ces patients il s'agissait d'un traitement par taxanes ou anthracyclines (93,9 %, N=463 ; 91,5 %, N=451, respectivement).

Caractéristiques des prescripteurs

Les 501 prescripteurs de KEYTRUDA dans le cadre de cet accès précoce étaient majoritairement des médecins oncologues (94,2 %, N=472).

Leurs lieux d'exercice, issus de la base de données gouvernementale² classant les centres en fonction de leur numéro FINESS, étaient 250 centres répartis comme suit :

- 38,8 % (N=97) dans des établissements de Soins de Courte Durée.
- 33,2 % (N=83) dans des Centres Hospitaliers.
- 13,2 % (N=33) dans des Centres Hospitaliers Régionaux.
- 12,4 % (N=31) dans des Centres de Lutte contre le Cancer.
- 2,4 % (N=6) centres d'un autre type.

Les régions de France avec le plus de centres participants dans cet accès précoce étaient l'Île-de-France (17,6 %, 44 centres), l'Auvergne-Rhône-Alpes (14,8 %, 37 centres), la Nouvelle-Aquitaine (10,8 %, 27 centres), et les Hauts-de-France (10,4 %, 26 centres). Les régions avec le moins de centres participants étaient la Réunion (avec 0,8 % et 2 centres) et la Martinique (avec 0,4 % et 1 centre).

Une distribution similaire se retrouvait en regardant les régions de France avec le plus de patients inclus dans ce programme : l'Île-de-France avec 145 patients (16,4 %), l'Auvergne-Rhône-Alpes avec 115 patients (13,0 %) et la Nouvelle-Aquitaine avec 90 patients (10,2 %). Cependant, en se basant sur la densité de population (par million d'habitants), La Réunion (18 patients/million d'habitants), la Bourgogne-Franche-Comté (17 patients/million d'habitants), et la Provence-Alpes-Côte d'Azur (16 patients/million d'habitants) avaient le plus de patients.

2.B.b. Conditions d'utilisation du médicament

Posologie

Lors de la demande d'accès au traitement, KEYTRUDA, les médecins envisageaient de prescrire à 98,9 % des patients (N=873) une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines et à 1,1 % des patients (N=10) une posologie de 400 mg toutes les 6 semaines (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologie de KEYTRUDA – Période du 5 novembre 2021 au 4 juillet 2023

Variables	Résultats (N [%])
Posologie envisagée pour KEYTRUDA	
N	883

² Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

Variables	Résultats (N [%])
200 mg toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	873 (98,9 %)
400 mg toutes les 6 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	10 (1,1 %)

Parmi les 549 patients ayant un formulaire d'initiation complété par le centre, le traitement a été initié selon la dose envisagée renseignée au moment de la demande d'accès pour 99,1 % des patients (N=541) et un changement de dose a été réalisé pour 0,9 % des patients (N=5).

Chimiothérapie associée au KEYTRUDA

La chimiothérapie associée à KEYTRUDA était majoritairement le paclitaxel ou la gemcitabine + la carboplatine :

- 49,6 % des patients (N=428) étaient sous paclitaxel 90 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, tous les 28 jours.
- 39,0 % des patients (N=337) étaient sous gemcitabine 1000 mg/m² et carboplatine AUC 2 aux jours 1 et 8, tous les 21 jours ;

Paclitaxel était la chimiothérapie la plus fréquente chez les patients présentant des métastases *de novo* (61,1 %, N=226/370). Gemcitabine + carboplatine était la chimiothérapie la plus fréquente chez les patients présentant le stade récurrent inopérable (42,9 %, N=36/84) et les patients présentant une rechute métastatique (51,6 %, N=211/409).

Corticothérapie concomitante

Une corticothérapie concomitante a été rapportée chez 16,0 % des patients (N=141/883) à la demande d'accès, chez 26,4 % des patients (N=144/545) à l'initiation du traitement, et chez 25,4 % des patients (N=120/473) pendant la période de suivi.

Arrêt temporaire du traitement

Au cours de l'accès précoce complet, 108 arrêts temporaires de traitement ont été rapportés :

- Le délai entre la demande de traitement et l'interruption variait de 2 à 486 jours avec une moyenne de 109,7 ± 91,4 jours.
- Le délai entre l'arrêt du traitement et sa ré-administration variait de 0 à 111 jours avec une moyenne de 23,4 ± 22,1 jours.

Le motif d'arrêt temporaire était la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement pour 49,1 % des arrêts (N=53/108) et une autre raison pour 50,9 % des arrêts (N=55/108).

Arrêt définitif du traitement

Au cours de l'accès précoce, 335 patients ont arrêté définitivement le traitement.

Parmi ces patients, les raisons de cet arrêt de traitement étaient :

- Progression de la maladie (68,7 %, N=230/335).
- Décès (14,0 %, N=47/335).
- Effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (11,0 %, N=37/335).
- Autre raison (5,1 %, N=17/335).

La majorité des 47 décès étaient liés à la progression de la maladie (76,6 %, N=36), un décès était lié à un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (mentionné dans la rubrique 2.B.c), et 10 décès étaient liés à une autre raison.

Sur les 335 patients ayant arrêté définitivement KEYTRUDA (i.e. patients non décédés), 72,2 % (N=242) avaient bénéficié d'un traitement ultérieur : sacituzumab govitecan pour 49,6 % des patients (N=120), une chimiothérapie pour 38,4 % (N=93), et un autre traitement pour 13,6 % (N=33).

2.B.c. Données nationales de pharmacovigilance sur la période complète

Les cas présentés dans cette section ont été reçus, au cours de la période du 05 Novembre 2021 au 31 Juillet 2023, directement par MSD France dans le cadre de l'accès précoce, ainsi que par Eudravigilance quand il était clairement identifié que les patients étaient inclus dans un 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 étaient présentés.

Sur la période complète, 90 cas liés ont été reçus, incluant 66 cas graves et 3 cas d'évolution fatale. (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de cas liés

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
90	66	3*

**1 cas myocardite ; 1 cas encéphalite : encéphalite à médiation immunitaire ou évolution de la démence ; 1 cas pneumopathie à médiation immunitaire*

Le Tableau 4 décrit le nombre de cas d'effets indésirables liés au traitement, présentés par System Organ Class (SOC), par gravité et caractère attendu/inattendu.

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

Système organe (SOC)	Effet indésirable (PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
	Anémie	1	0	0	0	1	0	1

Système organe (SOC)	Effet indésirable (PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Insuffisance médullaire	0	1	0	0	0	1	1
	Cytopénie	0	1	0	0	0	1	1
	Aplasie médullaire fébrile	0	2	0	0	0	2	2
	Hématotoxicité	0	0	0	1	0	1	1
	Neutropénie	6	0	2	0	8	0	8
	Pancytopenie	0	1	0	0	0	1	1
	Thrombopénie	5	0	0	0	5	0	5
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	1	0	0	0	1	0	1
	Œdème myocardique	0	1	0	0	0	1	1
	Myocardite	2	1	0	0	2	1	3
	Myopéricardite	0	1	0	0	0	1	1
Affections endocriniennes	Insuffisance surrénalienne	6	0	0	0	6	0	6
	Thyroïdite auto-immune	1	0	0	0	1	0	1
	Hypercalcémie maligne	0	2	0	0	0	2	2
	Hyperthyroïdie	1	0	0	0	1	0	1
	Hypophysite	2	0	0	0	2	0	2
	Hypothyroïdie	5	0	0	0	5	0	5
	Troubles thyroïdiens	0	0	3	0	3	0	3
Affections gastro-intestinales	Diarrhée hémorragique	0	1	0	0	0	1	1
	Gastrite hémorragique	0	1	0	0	0	1	1
	Nausées	1	0	2	0	3	0	3
	Vomissements	1	0	1	0	2	0	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Événement indésirable	0	0	0	1	0	1	1
	Asthénie	1	0	2	0	3	0	3
	Aggravation d'un état	0	0	0	1	0	1	1
	Intolérance médicamenteuse	0	0	0	1	0	1	1
	Hyperthermie	0	1	0	0	0	1	1
	Pas d'évènement indésirable	0	0	6	0	6	0	6
Affections hépatobiliaires	Cholestase	0	1	0	0	0	1	1
	Cytolyse hépatique	0	5	0	0	0	5	5

Système organe (SOC)	Effet indésirable (PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
	Hépatite	1	0	0	0	1	0	1
	Hépatite cholestatique	0	1	0	0	0	1	1
	Atteinte hépatique	0	1	0	0	0	1	1
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique	0	1	0	0	0	1	1
	Hypersensibilité	1	0	0	0	1	0	1
Infections et infestations	Encéphalite	3	1	0	0	3	1	4
	Folliculite	0	0	0	1	0	1	1
	Pneumonie grippale	0	1	0	0	0	1	1
	Choc septique	0	2	0	0	0	2	2
	Vulvite	0	0	0	1	0	1	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Utilisation hors AMM	0	0	0	2	0	2	2
	Utilisation du produit dans une indication non approuvée	0	0	0	4	0	4	4
	Problème d'utilisation du produit	0	0	0	10	0	10	10
	Toxicité de divers agents	0	0	0	2	0	2	2
Investigations	Anticorps anti-titine	0	1	0	0	0	1	1
	Electrocardiogramme anormal	0	1	0	0	0	1	1
	Diminution de l'hémoglobine	0	1	0	0	0	1	1
	Test hépatique anormal	0	1	0	0	0	1	1
	Augmentation des transaminases	0	0	0	1	0	1	1
	Augmentation de la troponine	0	1	0	0	0	1	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Mort cellulaire	0	1	0	0	0	1	1
	Acidocétose diabétique	1	0	0	0	1	0	1
	Diabète de type 1 fulminant	0	1	0	0	0	1	1
	Hypercalcémie	1	0	0	0	1	0	1
	Diabète de type 1	2	0	1	0	3	0	3
Affections musculo-squelettiques et	Arthrite	1	0	0	0	1	0	1
	Faiblesse musculaire	0	1	0	0	0	1	1

Système organe (SOC)	Effet indésirable (PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
du tissu conjonctif	Myosite	1	0	2	0	3	0	3
	Douleur des extrémités	1	0	0	0	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Progression de tumeur maligne	0	3	0	0	0	3	3
Affections du système nerveux	Démence	0	1	0	0	0	1	1
	Syndrome de Guillain-Barré	1	0	0	0	1	0	1
	Céphalée	0	0	1	0	1	0	1
	Encéphalite à médiation immunitaire	0	1	0	0	0	1	1
	Poussée de sclérose en plaques	0	1	0	0	0	1	1
	Névralgie	0	1	0	0	0	1	1
	Neuropathie périphérique	1	0	0	0	1	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	Cystite interstitielle	0	1	0	0	0	1	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	0	0	2	0	2	0	2
	Pneumopathie à médiation immunitaire	0	1	0	0	0	1	1
	Trouble pulmonaire	0	1	0	1	0	2	2
	Rhinite allergique	0	0	0	1	0	1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème	0	0	1	0	1	0	1
	Erythrodysesthésie palmo-plantaire	0	1	0	0	0	1	1
	Prurit	0	0	1	0	1	0	1
	Eruption cutanée	1	0	0	0	1	0	1
	Eruption cutanée morbilliforme	0	1	0	0	0	1	1
	Eruption papuleuse	1	0	0	0	1	0	1
	Eruption cutanée prurigineuse	0	0	1	0	1	0	1
	Sensation de brûlure de la peau	0	0	0	1	0	1	1
	Urticaire	0	0	1	0	1	0	1

Système organe (SOC)	Effet indésirable (PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
Affections vasculaires	Nécrose des extrémités	0	1	0	0	0	1	1
	Bouffée de chaleur	0	0	0	1	0	1	1
	Hypertension	0	0	1	0	1	0	1
	Syndrome de Raynaud	0	0	0	1	0	1	1
Total		49	47	27	30	76	77	153

Situations particulières avec ou sans EI

Au total, 13 cas ont été rapportés en tant que « Hors AMM / Problème d'utilisation du produit / Utilisation du produit dans une indication non approuvée » :

- 10 patients avec une administration de KEYTRUDA sans chimiothérapie.
- 2 patients qui ne remplissaient pas les critères d'éligibilité (CPS=1).
- 1 patient avec un délai entre les administrations > 3 semaines.

3- Conclusion

Ce rapport présente les résultats finaux de la collecte de données associée à l'accès précoce de KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie, 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.

Il s'agit du troisième et dernier rapport de données en vie réelle collectées au cours de l'AP de KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie pour cette indication.

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

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.

Principaux résultats

Au total, 883 patients ont été inclus dans l'accès précoce de KEYTRUDA en association avec des chimiothérapies dans le cancer du sein métastatique entre le 5 novembre 2021 et le 4 juillet 2023 dans 250 centres en France.

Les patients présentaient des caractéristiques similaires à celles des patients inclus dans l'essai clinique international KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10) et aux patients atteints d'un cancer du

sein métastatique inclus dans le registre français ESME (quelle que soit l'expression de PD-L1).

En effet, les patients étaient majoritairement des femmes (99,4 %), avec un âge médian de 59 ans et un score ECOG de 0 à 1 (environ 95 %). La majorité (environ 90 %) était à un stade métastatique (47,3 % métastatiques récurrents ; 43 % métastatiques de novo) et 10 % étaient à un stade localement récurrent inopérable TNBC au moment de la demande d'accès. La proportion de métastases de novo était plus élevée que celle observée dans l'essai clinique KEYNOTE-355 (31,4 %). De plus, 65% des patients avaient un CPS entre 10-30, 55% un CPS $\geq$ 20 et 17,8% un CPS $\geq$ 50 et la mutation gBRCA a été testé chez la moitié de la population avec une prévalence de 5,7% sur les patients testés.

Concernant les conditions d'utilisation, le pembrolizumab était envisagé à la dose de 200mg toutes les 3 semaines (environ 99 %). La quasi-totalité des patients devait recevoir KEYTRUDA en association avec les schémas de chimiothérapie prévus dans l'essai de phase III KEYNOTE 355 (paclitaxel ou carboplatine + gemcitabine).

Les patients ont été inclus partout en France, par 501 prescripteurs, principalement des oncologues médicaux (94,2 %). La région comptant le plus de patients inclus était l'Île-de-France (16,4%, N=145),

A la date d'extraction des données, 108 interruptions temporaires de traitement ont été reportées. Le délai moyen entre l'interruption et la réadministration du traitement était de 23,4 jours. Le principal motif d'interruption temporaire était la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (49,1 % des interruptions).

De même, 335 arrêts définitifs du traitement ont été signalés. L'arrêt définitif du traitement a été observé principalement suite à la progression de la maladie (68,7 %), au décès (14,0 %) ou à la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (11,0 %).

Aucun arrêt de traitement définitif n'était reporté pour 548 patients suggérant que ces patients pourraient être toujours sous traitement au 4 juillet 2023.

Il y a eu 90 cas de pharmacovigilance reçus jusqu'au 31 juillet 2023, dont 66 cas graves et 3 d'issue fatale (1 cas de myocardite, 1 cas d'encéphalite : encéphalite à médiation immunitaire ou évolution de démence, 1 cas de maladie pulmonaire à médiation immunitaire).

Forces et limites

Les profils des patients étaient cohérents avec ceux inclus dans l'essai clinique international KEYNOTE-355 (CPS $\geq$ 10) et dans le registre français ESME (quelle que soit l'expression de PD-L1). Une proportion plus élevée de patients métastatiques de novo a été rapportée (47,3 % dans l'EAP, 31,4 % dans l'essai KEYNOTE-355, 28,3 % dans le registre ESME).

La confiance dans ces résultats est en outre renforcée par la représentativité des centres bien répartis sur tout le territoire et par type de centres.

Les limites sont liées à l'absence de formulaires d'initiation et de suivi, ce qui rend les données de suivi incomplètes. Le taux de complétion du formulaire d'initiation est de 62% (546/883).

Pour augmenter ce taux, un rappel automatique a été envoyé au prescripteur par la plateforme électronique 14 jours après la demande d'accès, et des rappels ont été effectués (généralement aux pharmaciens lorsqu'ils ont donné au préalable leurs coordonnées téléphoniques).

En conclusion, cette collecte de données en condition réelle d'utilisation documente que KEYTRUDA est principalement administré avec la chimiothérapie prévue dans l'essai clinique KEYNOTE-355 et fourni des informations sur le testing gBRCA en vie réelle et la proportion de mutation chez les patients avec CPS>10.

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été observé avec l'utilisation de KEYTRUDA pour cette indication.

Cette indication de KEYTRUDA est prise en charge dans le droit commun depuis le 4 juillet 2023.