



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 6 AVRIL 2022

pembrolizumab
KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie seule en traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2 et de la détermination du statut PD-L1. En cas de cancer

du sein triple négatif PD-L1 +, l'option privilégiée chez les patients dont les tumeurs expriment un CPS ≥ 10 , l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Les chimiothérapies à base de sels de platine peuvent également constituer des alternatives de choix. En deuxième ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés et PD-L1 négatif, les traitements de 1ère ligne préférés sont les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.

Place du médicament

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie, est un traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Faute de comparaison, la place de cette association en première ligne par rapport aux inhibiteurs de PARP en cas de tumeur avec mutation BRCA1/2, reste à déterminer.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, notamment en termes de : <ul style="list-style-type: none"> o survie sans progression (gain absolu de de 4,1 mois (HR=0,65 ; IC95% [0,49 ; 0,86]).) o survie globale (gain absolu de 6,9 mois, (HR= 0,73 ; IC95% [0,55 ; 0,95]) <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un profil de tolérance de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) plus chimiothérapie moins favorable par rapport à la chimiothérapie seule marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'arrêts de traitement pour événements indésirables (23,8% versus 13,5%) - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie <p>KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.</p>
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie, est un traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.</p> <p>Faute de comparaison, la place de cette association en première ligne par rapport aux inhibiteurs de PARP en cas de tumeur avec mutation BRCA1/2, reste à déterminer.</p>
Population cible	Entre 1 035 et 1 180 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 19 octobre 2021 : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. »

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal qui potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

Pour rappel, KEYTRUDA (pembrolizumab) est déjà indiqué en monothérapie ou en association dans plusieurs cancers (cf. paragraphe 02 du présent avis) notamment : le mélanome, le cancer bronchique, le cancer urothélial, le cancer du rein, le cancer épidermoïde tête et cou, le cancer colorectal et le lymphome de Hodgkin, le cancer de l'œsophage et le cancer de l'endomètre

Par ailleurs, le collège de la HAS a émis le 4 novembre 2021 un avis favorable à l'accès précoce post AMM pour KEYTRUDA dans l'indication à évaluer (sein triple négatif). La durée d'autorisation de l'accès précoce a été fixée à 12 mois.

02 INDICATIONS

« Cancer du sein triple négatif (CSTN)

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

Mélanome

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

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

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

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

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

Carcinome urothélial

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1 du RCP).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques (pour les critères de sélection, veuillez voir la rubrique 5.1 du RCP).

Cancer colorectal

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

Cancer de l'œsophage

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

Cancer de l'endomètre

KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Test PD-L1

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par KEYTRUDA basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

[...]

Posologie

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

[...]

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

[...]

Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4 du RCP)

Aucune réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée. KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le tableau 1.

[...]

La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

KEYTRUDA, en monothérapie ou en association, doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables d'origine immunologique de Grade 4 ou de Grade 3 récurrent, sauf indication contraire dans le Tableau 1 du RCP.

[...]

Mode d'administration

KEYTRUDA est à usage intraveineux. Il doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus.

Pour une utilisation en association, voir le RCP des traitements concomitants. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier.»

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

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

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2 et de la détermination du statut PD-L1. En cas de cancer du sein triple négatif PD-L1 +, l'option privilégiée chez les patients dont les tumeurs expriment un CPS \geq 10, l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (*poly(ADP-ribose) polymérase*) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Les chimiothérapies à base de sels de platine peuvent également constituer des alternatives de choix. En deuxième ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés et PD-L1 négatif, les traitements de 1^{ère} ligne préférés sont les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab² peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.

Au stade métastatique, le cancer du sein triple négatif est associé à un pronostic nettement péjoratif, avec une survie globale médiane de seulement 14,5 mois, et un taux de survie à 5 ans de 11,3%³.

Par conséquent, il existe un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

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

² Bévacicumab dispose d'une prise en charge dérogatoire en France pour le traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le **traitement du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et dont les patients n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.**

05.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR	Pris en charge Oui/Non
TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	En association à la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.	09/01/2002 (inscription)	ND	ND	Coll
DOCETAXEL ACCORD <i>Accord Healthcare France</i>			05/09/2012 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au TAXOTERE	
DOCETAXEL AMRING <i>Amring</i>			27/09/2017 (inscription)			
DOCETAXEL ARROW <i>Arrow génériques</i>			24/03/2011 (inscription)			
DOCETAXEL HOSPIRA <i>Pfizer</i>			30/06/2010 (inscription)			
DOCETAXEL KABI <i>Fresenius Kabi</i>			05/09/2012 (inscription)			
Anthracyclines						
ADRIBLASTINE (doxorubicine) <i>Pfizer</i>	Non	Carcinomes du sein	ND	Important	ND	SS/Coll
DOXORUBICINE ACCORD <i>Accord Healthcare France</i>			30/05/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à ADRABLISTINE	
DOXORUBICINE ARROW <i>Arrow génériques</i>			01/02/2012 (inscription)			
CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.	25/05/2016 (réévaluation)		ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Coll
FARMORUBICINE (épirubicine) <i>Pfizer</i>	Non	Carcinomes mammaires	1990 (inscription)	ND	ND	SS/Coll
EPIRUBICINE ACCORD <i>Accord Healthcare France</i>			07/04/2010 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à FARMORUBICINE	
EPIRUBICINE ARROW <i>Arrow génériques</i>			12/11/2008 (inscription)			
EPIRUBICINE MEDAC			14/05/2008			

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

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

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

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

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

- La gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies que le paclitaxel.
- Les sels de platine en monothérapie ou en association à une autre chimiothérapie dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) dans le traitement du cancer du sein triple négatif avancé/métastatique^{11, 12}.

Bien que disposant d'une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique, en association au nab-paclitaxel, TECENTRIQ (atézolizumab) n'est pas un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2020¹⁸).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable 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, sont les médicaments cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux États-Unis

KEYTRUDA in combination with chemotherapy, for the treatment of patients with locally recurrent unresectable or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 10] as determined by an FDA approved test (décision de la FDA du 13/11/2020).

► Prise en charge dans l'Union Européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En Cours	NA
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Demande à venir	NA
Italie	En cours	NA

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge de KEYTRUDA (pembrolizumab) s'appuie sur les données de l'étude KEYNOTE-355, étude de phase III de supériorité, randomisée, menée en double aveugle, ayant comparé pembrolizumab en association à une chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

07.1 Efficacité

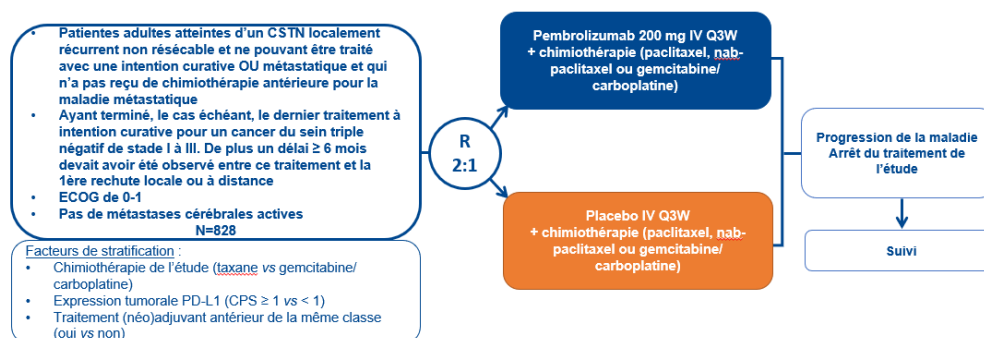
7.1.1 Etude KEYNOTE-355

Référence	<u>Etude KEYNOTE-355</u> A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy versus Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02819518
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (dans la population totale de l'étude ainsi que chez les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et ≥ 10).
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en 2 parties (partie 1 : test de tolérance ; partie 2 : étude de phase III), comparant pembrolizumab en association à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel ou nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine) versus cette même chimiothérapie seule. La randomisation était centralisée et réalisée par blocs de 6 selon un ratio (2:1), à l'aide d'un serveur vocal interactif avec un site internet sécurisé, et était stratifiée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - chimiothérapie de l'étude (paclitaxel ou nab-paclitaxel versus gemcitabine/carboplatine), - taux d'expression de PD-L1 (CPS ≥ 1 versus CPS < 1), - traitement antérieur par une chimiothérapie (néo)adjuvante de la même classe que la chimiothérapie de l'étude (oui versus non).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} visite de la 1 ^{ère} patiente) : 01 août 2016 Dernière visite de la dernière patiente : 15 juin 2021 Date de l'extraction des données pour la 2^{ème} analyse intermédiaire (analyse principale de la SSP) : 11 décembre 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse finale (analyse principale de la SG) : 15 juin 2021 Etude conduite dans 251 centres dans 29 pays : Allemagne (13 centres), Argentine (7 centres), Australie (5 centres), Belgique (4 centres), Brésil (10 centres), Canada (4 centres), Chili (6 centres), Colombie (5 centres), Corée du Sud (5 centres), Danemark (6 centres), Espagne (6 centres), Etats-Unis (49 centres), France (7 centres ayant inclus 29 patientes) Hong Kong (3 centres), Hongrie (9 centres), Irlande (3 centres), Italie (6 centres), Japon (26 centres), Malaisie (2 centres), Mexique (5 centres), Nouvelle Zélande (1 centre), Pays-Bas (3 centres), Pologne (9 centres), République Tchèque (6 centres), Royaume-Uni (10 centres), Russie (7 centres), Taiwan (6 centres), Turquie (10 centres) et Ukraine (17 centres).
Principaux critères d'inclusion	- Âge ≥ 18 ans ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ne pouvant être traité avec une intention curative OU métastatique et qui n'a pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ; - Confirmation centralisée de CSTN ; - Avoir terminé, le cas échéant, les traitements à visée curative indiqués pour un cancer du sein triple négatif de stade I à III. Un délai ≥ 6 mois devait avoir été observé entre la fin du dernier traitement et la 1^{ère} rechute locale ou à distance ; - Avoir été traité par une anthracycline en cas de traitement (néo)adjuvant systémique antérieur (sauf en cas de contre-indication ou si les anthracyclines n'étaient pas considérées comme la meilleure option de traitement par le médecin traitant) ; - Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1, évaluée radiologiquement par l'investigateur ; - Score de performance ECOG de 0 ou 1 ; - Espérance de vie ≥ 12 semaines à partir de la randomisation.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropathie de grades ≥ 2 ; - Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années ; - Diagnostic d'immunodéficience ou traitement par des corticoïdes systémiques ou tout autre traitement immunosuppresseur au cours des 7 jours précédant la randomisation ; - Cancer concomitant ayant progressé ou ayant nécessité un traitement actif au cours des 5 dernières années (à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau, des cancers épidermoïdes de la peau ayant été traités par un traitement curatif et des cancers du col de l'utérus <i>in situ</i>) ; - Métastases actives du système nerveux central et/ou méningite carcinomateuse. Les patientes présentant des métastases cérébrales précédemment traitées pouvaient participer à condition d'être stables sur le plan radiologique ; - Antécédents de pneumopathie non infectieuse nécessitant une prise en charge par des corticoïdes ou pneumopathie active ; - Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle ou maladie active ; - Maladie infectieuse active nécessitant un traitement systémique ; - Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe II-IV ou d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation ; - Antécédent de traitement immunologique ciblant le PD-1, PD-L1/PD-L2 ou un autre co-inhibiteur du récepteur de la cellule T (CTLA-4, OX-40, CD137) ou précédente participation à une étude évaluant le pembrolizumab ;

Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique sélectionnées étaient randomisées pour recevoir du pembrolizumab ou un placebo, tous deux en association à une chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine) au choix de l'investigateur (Figure 1).

Figure 1. Schéma de l'étude KEYNOTE-355



CSTN : cancer du sein triple négatif ; CPS : score positif combiné ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; IV : IntraVeineux ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; Q3W : toutes les 3 semaines ; R : Randomisation

Au cours de la phase de traitement, le statut de la maladie était suivi par imagerie aux semaines 8 (± 7 jours), 16 (± 7 jours) et 24 (-7 jours) après la randomisation, puis toutes les 9 semaines (± 7 jours) au cours de la première année, puis toutes les 12 semaines (± 7 jours).

Les patientes ayant arrêté les traitements à l'étude pour des raisons autres que la progression de la maladie, ont également été suivies à la même fréquence par imagerie jusqu'à la progression de la maladie confirmée de manière centralisée, le début d'un traitement anticancéreux hors étude, le retrait du consentement, le décès ou la fin de l'étude.

Les patientes présentant une progression confirmée de la maladie ou initiant un nouveau traitement anti-cancéreux entraient dans la phase de suivi de la survie et devaient être contactés par téléphone toutes les 12 semaines (± 7 jours), ou plus souvent si nécessaire, pour l'évaluation de la survie globale jusqu'au décès, le retrait du consentement ou la fin de l'étude.

Schéma de l'étude

Traitements étudiés

Les patientes ont été randomisées selon un ratio 2:1 pour recevoir :

Groupe pembrolizumab + chimiothérapie

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

Groupe chimiothérapie

- Placebo : par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (jour 1 de chaque cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles, progression de la maladie ou tolérance inacceptable ;
- Chimiothérapie au choix de l'investigateur selon le Tableau 1, par voie IV, jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.

Tableau 1. Chimiothérapies de l'étude KEYNOTE-355

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

ASC : Aire Sous la Courbe

Durée de traitement

Le traitement de l'étude se poursuivait jusqu'à un maximum de 35 cycles pour le pembrolizumab/placebo ou jusqu'à (pour le pembrolizumab et la chimiothérapie) :

- la progression radiographique de la maladie objectivée de manière centralisée selon les critères de réponse RECIST 1.1,
- une tolérance inacceptable,
- la survenue d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite de l'administration du traitement,
- le décès
- la décision de l'investigateur,
- le retrait du consentement par la patiente,
- un test de grossesse positif,
- le non-respect du protocole de traitement de l'étude ou des exigences de l'étude,
- la fin de l'étude
- ou pour des raisons administratives.

Aucun cross-over du groupe chimiothérapie vers le groupe pembrolizumab + chimiothérapie n'était autorisé.

Les patientes ayant obtenu une réponse complète confirmée après au moins 8 cycles de pembrolizumab/placebo (environ 6 mois), et au moins 2 cycles après la première évaluation de réponse complète pouvaient arrêter le traitement par pembrolizumab/placebo.

Aucune réduction de dose du pembrolizumab n'était autorisée.

En cas de réduction de dose pour toxicité d'un des agents de la chimiothérapie, la dose ne pouvait pas être augmentée de nouveau. Un maximum de 2 modifications de doses (si applicable) pour chaque agent composant la chimiothérapie était possible en cas de toxicité. En cas de toxicité multiple et de recommandations contradictoires, l'ajustement posologique le plus conservateur était recommandé (*i.e.* une réduction de dose adaptée à la toxicité la plus sévère).

Si la toxicité était liée à la fois au pembrolizumab/placebo et à la chimiothérapie, les doses de chimiothérapie devaient être réduites, interrompues ou arrêtées et le traitement par pembrolizumab ou placebo devait être interrompu ou arrêté selon la pratique clinique de chaque pays/centre. Les patientes pouvaient continuer sous pembrolizumab/placebo seul.

L'interruption temporaire de traitement pour toxicité ne pouvait excéder 4 semaines pour la chimiothérapie et 12 semaines pour le pembrolizumab/placebo.

Le traitement par le pembrolizumab/placebo pouvait également être arrêté de façon définitive en cas de survenue d'un des EI jugés liés au traitement décrits au chapitre 5.2.1.2.1 du protocole.

Il est à noter que le traitement pouvait être poursuivi à la discrétion de l'investigateur après progression confirmée si les critères suivants étaient remplis :

- Absence de symptôme ou signe indiquant une progression cliniquement significative de la maladie, incluant la dégradation des paramètres biologiques, ET
- Pas de dégradation du score de performance ECOG, ET
- Pas de progression rapide de la maladie, ET
- Pas de progression tumorale sur des localisations anatomiques critiques (*e.g.* compression spinale) nécessitant une prise en charge médicale et/ou chirurgicale urgente.

Traitements concomitants et traitements interdits

Tous les traitements jugés nécessaires au bien-être de la patiente par l'investigateur pouvaient être administrés à la discrétion de celui-ci, conformément aux recommandations nationales, à l'exception des traitements suivants, interdits aux cours des phases de sélection et de traitement de l'étude :

	<ul style="list-style-type: none"> - Immunothérapie ou chimiothérapie non spécifiée au protocole, - Traitement expérimental autre que le pembrolizumab, - Radiothérapie, - Suppléments alimentaires à base d'herbes, - Vaccins vivants et vaccins vivants atténués dans les 30 jours précédant la 1^{ère} dose du traitement de l'étude, pendant la phase de traitement et jusqu'à 120 jours après l'arrêt du traitement de l'étude, - Corticoïdes systémiques à des fins autres que la prise en charge des EI d'origine immunologique spécifié au protocole (chapitre 5.2.1.2.1), - Traitements interdits en association à la chimiothérapie selon le RCP du paclitaxel, du nab-paclitaxel, de la gemcitabine et du carboplatine.
<p>Critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle des groupes de traitement</u> et définie comme le délai entre la randomisation et la date de 1^{ère} progression de la maladie documentée selon les critères RECIST 1.1 ou du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause, selon le 1^{er} événement. • <u>Survie globale (SG)</u> définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause. Les patientes dont le décès n'était pas documenté au moment de l'analyse ont été censurées à la date de la dernière évaluation de la maladie. <p>Ces deux critères de jugement ont été analysés en ITT selon une analyse séquentielle hiérarchisée avec une réallocation possible du risque de première espèce sur ces critères et populations suivantes (Figure 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (population CPS ≥ 10). - Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (population CPS ≥ 1) ; - L'ensemble des patientes de l'étude (population totale) ;
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement secondaire clé contrôlé par la stratégie de multiplicité des tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective (TRO) défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 dans la population totale, ainsi que dans la population CPS ≥ 1. <p><u>Autres critères de jugement secondaires et exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective (TRO) dans la population CPS ≥ 10, - Durée de la réponse définie comme le délai entre la date de la première réponse (RC ou RP) documentée et la date de progression de la maladie évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1, ou du décès de la patiente quel qu'en soit la cause, selon le 1^{er} événement, dans la population totale, ainsi que dans les populations CPS ≥ 1 et CPS ≥ 10, - Taux de contrôle de la maladie défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une RC ou une RP ou une maladie stable pendant au moins 24 semaines, évaluées par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1, dans la population totale, ainsi que dans les populations CPS ≥ 1 et CPS ≥ 10, - Qualité de vie évaluée sur les échelles EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 et EuroQol EQ-5D, - Tolérance
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé sur la base des hypothèses de survie globale. Les hypothèses et la puissance des tests sur les critères de jugement principaux de l'étude sont présentés ci-dessous :</p> <p><u>SG :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La SG suit une distribution exponentielle avec une médiane de 17,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule ²⁰ ; - Une période d'inclusion de 17 mois et un suivi minimum de 43 mois après la fin de l'inclusion ; - Un taux de sortie d'étude annuel de 3% ;

- Un HR à 0,80, 0,71 et 0,65 pour la population totale, CPS≥1 et CPS≥10 respectivement.

SSP :

- La SSP suit une distribution exponentielle avec une médiane de 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule ²⁰ ;
- Une période d'inclusion de 17 mois ;
- Un taux de sortie d'étude annuel de 30%.
- Un HR à 0,70, 0,62 et 0,60 pour la population totale, CPS≥1 et CPS≥10 respectivement.

Une synthèse de la puissance des tests statistiques réalisés sur les co-critères de jugement principaux et du critère de jugement secondaire du taux de réponse objective au cours de l'étude et des hypothèses associées est disponible dans le Tableau 2.

Tableau 2. Puissances des tests statistiques - Etude KEYNOTE-355

<i>pembrolizumab</i> <i>chimiothérapie</i> <i>Chimiothérapie</i>	+ <i>versus</i>	N événements	HR	risque α unilatéral	Puissance
Critère principal de SSP					
Population totale					
1 ^{ère} intermédiaire	analyse	500	0,70	0,05%	67%
2 ^{ème} intermédiaire ¹	analyse	634	0,70	0,111%	89%
Population CPS ≥ 1					
1 ^{ère} intermédiaire	analyse	360	0,62	0,05%	83%
2 ^{ème} intermédiaire ²	analyse	463	0,62	0,111%	97%
Population CPS ≥ 10					
2 ^{ème} intermédiaire	analyse	235	0,60	0,411%	86%
Critère principal de SG					
Population totale					
Analyse finale ³		664	0,80	0,75%	60%
Population CPS ≥ 1					
Analyse finale		482	0,71	0,75%	87%
Population CPS ≥ 10					
Analyse finale		240	0,65	1,011%	79%
Critère secondaire de TRO					
Population totale					
Analyse finale		640	29% (différence :+ 15- 18%)	0,1%	72-91%
Population CPS ≥ 1					
Analyse finale		480	29% (différence : + 15- 18%)	0,145%	58-80%

SSP : survie sans progression, SG : survie globale, TGO : taux de réponse objective, HR : hazard ratio, CPS : score positif combiné.

¹ testée uniquement si les 2 hypothèses de SSP pour les populations CPS ≥ 10 et CPS ≥ 1 étaient validées

² testée uniquement si l'hypothèse de SSP pour la population CPS ≥ 10 était validée

³ testée uniquement si l'hypothèse de SG pour la population CPS ≥ 1 était validée

Au total, environ 828 patientes devaient être randomisées avec un ratio 2:1 dans les deux groupes de traitement. Pour le calcul de puissance dans les populations CPS ≥ 1 et CPS ≥ 10, il a été supposé que la prévalence des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 1 était de 75% et que celle des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 était de 38%.

Population d'analyse

Toutes les analyses d'efficacité ont été menées en intention de traiter, c'est-à-dire selon le groupe de traitement dans lequel les patientes avaient été randomisées. Trois populations ont été considérées :

- La population totale incluant toutes les patientes randomisées ;
- La population CPS ≥ 1 incluant les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ;
- La population CPS ≥ 10 incluant les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.

Les analyses de qualité de vie ont été réalisées sur la population FAS (Full Analysis Set) incluant toutes les patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant complété au moins une évaluation de la qualité de vie.

Les analyses de la tolérance ont été réalisées sur la population ASaT (All-Subjects-as-Treated) incluant toutes les patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Les patientes ont été analysées selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude.

Analyses intermédiaires et finales

Trois analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale (AF) étaient planifiées pour cette étude. Les objectifs des AI et de l'AF ainsi, que les hypothèses testées, le nombre d'événements nécessaires, et le délai estimé après la randomisation sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Etude KEYNOTE-355 - Résumé du calendrier, de la taille de l'échantillon et des règles décisionnelles relatives aux analyses intermédiaires et à l'analyse finale, sans re-allocation de l'alpha

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

Analyse conduite lorsque ~ 210 événements de SG auront été observés dans la population CPS $\geq 10^d$ (soit ~ 30 mois après la randomisation de la dernière patiente)	SG dans la population CPS ≥ 1	p=0,0036 HR~0,76
	SG dans la population CPS ≥ 10	p=0,0050 HR~0,69
~589 évènements de SG dans la population totale et ~424 dans la population CPS ≥ 1		
Analyse finale (analyse principale de la SG)		
Analyse conduite lorsque ^e ~ 664 événements de SG auront été observés dans la population totale, ~ 482 dans la population CPS ≥ 1 , ~ 240 dans la population CPS ≥ 10 (soit ~ 43 mois après la randomisation de la dernière patiente)	SG dans la population CPS ≥ 1	p=0,0060 HR~0,78
	SG dans la population CPS ≥ 10	p=0,0082 HR~0,72

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

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

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

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

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

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

Si une hypothèse était validée, l'erreur de type I, α , pouvait être réallouée à une autre hypothèse suivant les règles d'ajustement pour la multiplicité des tests (analyse hiérarchisée) décrites ci-dessous. Les hypothèses de SSP dans la population totale et dans la population CPS ≥ 1 avaient un α initial de 0% à la 2^{ème} analyse intermédiaire de même que l'hypothèse de SG dans la population totale pour la 2^{ème} et 3^{ème} analyse intermédiaire et l'analyse finale. Ainsi, après la 1^{ère} analyse intermédiaire, ces hypothèses ne pouvaient être testées qu'après réallocation de l' α si les hypothèses correspondantes étaient validées. Les règles décisionnelles relatives aux 2^{ème} et 3^{ème} analyses intermédiaires et à l'analyse finale, après réallocation de l' α , sont présentées dans le Tableau 4.

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

Tableau 4. Etude KEYNOTE-355 - Résumé des règles décisionnelles après re-allocation de l'alpha

Critère de jugement	Scenario	α total alloué	Analyse	p unilatéral ; HR
H1 : SSP dans la population totale (AI2)	H2 et H3 (SSP dans population CPS ≥ 10) validées	0,00111	AI2	p=0,00111 ; HR~0,77
H2 : SSP dans la population CPS ≥ 1 (AI2)	H3 validée	0,00111	AI2	p=0,00111 ; HR~0,74
H4 : SG dans la population totale (AI2, AI3, AF)	H5 (SG dans population CPS ≥ 1) validée	0,0075	AI2	p=0,0026 ; HR~0,77
			AI3	p=0,0038 ; HR~0,79
			AF	p=0,0060 ; HR~0,81

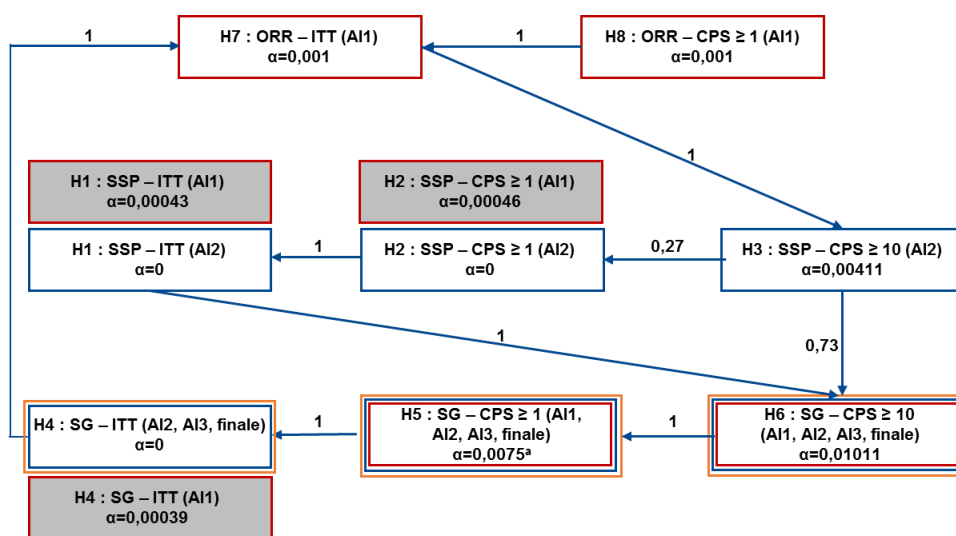
AI : Analyse Intermédiaire ; AF : Analyse Finale ; CPS : score positif combiné ; H : Hypothèse ; HR : Hazard Ratio ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression

Multiplicité des tests

Une stratégie d'ajustement pour la multiplicité des tests était appliquée aux 6 hypothèses principales (supériorité du pembrolizumab en termes de SSP ou de SG dans la population totale et dans les populations CPS ≥ 1 et CPS ≥ 10) et aux 2 hypothèses secondaires de supériorité du pembrolizumab en termes de taux de réponse objective dans la population totale et dans la population CPS ≥ 1 . L'erreur globale de type I dans le test des hypothèses de SSP, SG et taux de réponse objective était strictement contrôlée à 2,5% (unilatéral). La stratégie d'ajustement à la multiplicité des tests suivait l'approche graphique de Maurer et Bretz. Des méthodes séquentielles de groupe étaient utilisées pour répartir l' α entre les analyses intermédiaires et finales. La stratégie d'allocation et de réallocation du risque alpha (en cas de validation de l'hypothèse) aux autres hypothèses selon la séquence de test est décrite dans la Figure 2.

Initialement, un risque α unilatéral de 0,5% est alloué aux hypothèses de SSP, un risque α unilatéral de 1,8% aux hypothèses de SG et un risque α unilatéral de 0,2% aux hypothèses du taux de réponse objective.

Figure 2. Etude KEYNOTE-355 – Stratégie de multiplicité des tests



AI : Analyse Intermédiaire ; CPS : score positif combiné ; H : Hypothèse ; HR : Hazard Ratio ; ITT : Population totale ; ORR : taux de réponse objective (TRO) ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression
 Pour H5, l' α de 0,0075 inclut les 0,00036 déjà utilisés lors de l'AI1
 Calendrier : 1^{ère} analyse intermédiaire, 2^{ème} analyse intermédiaire, 3^{ème} analyse intermédiaire et analyse finale
 Les éléments grisés représentent les α ayant déjà été utilisés lors de l'AI1 et considérés comme perdus pour les analyses suivantes
 a : H5 $\alpha=0,0075$ incluant 0,00036 dépensé à l'AI1.

Analyse statistique des critères de jugement d'efficacité

SSP et SG (critères principaux avec test de supériorité de l'effet)

La méthode non paramétrique de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SSP et de SG. Les hypothèses de supériorité entre les deux traitements étaient testées par un test du log-rank stratifié. Un modèle de Cox à risque proportionnel stratifié a été utilisé avec la méthode d'Efron pour estimer la différence entre les traitements (HR, accompagné de son intervalle de confiance à 95% [IC_{95%}]).

Des analyses de sensibilité ont été menées en considérant des règles de censure présentées dans le Tableau 5. Une analyse de sensibilité de la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 a également été réalisée.

Tableau 5. Règles de censure des analyses de sensibilité sur le critère principal de SSP- Etude KEYNOTE-355

Situation	Analyse principale	Analyse de sensibilité 1	Analyse de sensibilité 2
Pas de progression de la maladie et pas de décès ; pas d'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie		Considéré comme ayant progressé à l'arrêt du traitement pour une raison autre qu'une réponse complète ; sinon censuré à la dernière évaluation de la maladie si toujours sous le traitement de l'étude ou si celui-ci était terminé
Pas de progression de la maladie et pas de décès ; initiation d'un nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie avant l'initiation du traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie	Considéré comme ayant progressé à la date de l'initiation du nouveau traitement anticancéreux
Progression de la maladie ou décès documenté après ≤ 1 évaluation manquée et avant l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux le cas échéant	Considéré comme ayant progressé à la date de la documentation de la progression de la maladie ou décès		
Progression de la maladie ou décès documenté après ≥ 2 évaluations manquées et avant l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux le cas échéant	Censuré à la dernière évaluation de la maladie avant les ≥ 2 évaluations manquées et l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux le cas échéant	Considéré comme ayant progressé à la date de la documentation de la progression de la maladie ou décès	

Analyses en sous-groupes

Pour déterminer si l'effet du traitement était confirmé au travers des différents sous-groupes, des analyses pour les deux critères de jugement principaux ont été menées en fonction des variables suivantes : chimiothérapie de l'étude (facteur de stratification), expression tumorale PD-L1 (facteur de stratification), traitement (néo)adjuvant antérieur avec une chimiothérapie de même classe que celle de l'étude (facteur de stratification), traitement (néo)adjuvant, statut ménopausique, âge, statut ECOG, région géographique, origine ethnique, statut HER2, durée de la période sans maladie, nombre de sites métastatiques, maladie viscérale, taux de LDH.

Taux de réponse objective (critère secondaire clé avec test de supériorité de l'effet)

La méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen avec des pondérations proportionnelles à la taille de la strate a été utilisée pour comparer ces taux entre les deux groupes de traitement. Un IC_{95%} pour la différence des taux entre les deux groupes a été estimé. Une analyse de sensibilité du TRO évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 a également été réalisée.

Méthode d'analyse statistique des critères de jugement de tolérance

Description du nombre et du pourcentage de patientes ayant présenté des EI et des EIG, des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, et des anomalies biologiques, ainsi que les patientes décédées.

Principaux amendements au protocole	<p><u>Amendement 1 du 6 décembre 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Harmonisation du critère d'exclusion de l'étude pour pneumonie avec le reste du programme de développement du pembrolizumab.
	<p><u>Amendement 2 du 5 février 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de recommandations pour la modification du traitement par pembrolizumab (arrêt temporaire ou arrêt définitif) en cas de myocardite, en accord avec le RCP de KEYTRUDA.
	<p><u>Amendement 3 du 31 août 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajustement de l'allocation de l'α sur les critères d'évaluation principaux et les critères d'évaluation secondaires clés afin d'allouer l'α initial aux hypothèses de taux de réponse objective et de permettre de tester les taux de réponse objective lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire indépendamment du résultat des autres hypothèses. - Modification du calendrier de la 1^{ère} analyse intermédiaire à « environ 9 mois après la randomisation de 640 patientes » au lieu d'être déterminé par un nombre d'événements de SSP observés. La 1^{ère} analyse intermédiaire comprend désormais l'analyse du taux de réponse objective, ainsi que des analyses intermédiaires de la SSP et de la SG.
	<p><u>Amendement 4 du 20 mars 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification du calendrier de l'analyse finale, déterminée à la fois par un nombre d'événements de SG observés et une durée de suivi, au lieu d'uniquement un nombre d'événements de SSP, afin d'assurer une durée de suivi suffisante au moment de l'analyse finale.
	<p><u>Amendement 5 du 4 octobre 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données d'études externes, y compris d'autres indications du pembrolizumab en monothérapie, ont démontré un effet thérapeutique enrichi avec l'augmentation de l'expression de PD-L1. Afin d'identifier une population qui pourrait potentiellement bénéficier davantage du pembrolizumab en association à la chimiothérapie dans le CSTN métastatique, les objectifs, les hypothèses et le plan d'analyse statistique ont été révisés pour inclure les critères de jugement principaux et secondaires chez les participants atteints de tumeurs PD-L1 positives avec CPS\geq10. - Plan d'analyses intermédiaires d'efficacité révisé et stratégie de multiplicité mise à jour pour attribuer l'alpha initial à la SSP et à la SG chez les sujets atteints de CPS\geq10 afin de permettre le test des critères de jugement principaux ajoutés. - Prolongation du temps de suivi des essais, afin d'assurer une puissance adéquate pour le test des paramètres SG et SSP dans la population CPS\geq10 plus petite. - Révision du rapport de risque, de la durée du suivi des essais et des hypothèses de taux d'abandon de la SSP pour les calculs de puissance afin de refléter les informations provenant des dernières données externes et du plan et de la stratégie d'analyse statistique mis à jour. - Calcul de puissance révisé basé sur le plan d'analyse statistique révisé. - Ajout d'une analyse de sous-groupe pour examiner les différents seuils de CPS.

Résultats :

► Effectifs

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

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

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi ces 847 patientes, 636 (75,1%) avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS \geq 1 et 323 (38,1%) avec un CPS \geq 10 (population retenue par l'AMM) Les caractéristiques démographiques des patientes étaient globalement similaires entre les deux groupes. Il s'agissait de femmes majoritairement caucasiennes (69,0%), âgées de moins de 65 ans (79,6%) ménopausées (66,6 %)

et atteintes d'un cancer du sein triple négatif HER 0/1+ (72,1%) en rechute métastatique (63,5%) avec atteinte viscérale (92,9%).

Comme prévu au protocole, une première analyse intermédiaire a été effectuée et a concerné le taux de réponse objective dans la population totale et celle CPS ≥ 1 . Elle correspondait à l'analyse principale pour ce critère et comme analyse intermédiaire pour la survie sans progression. Le taux de réponse objective a été testé uniquement lors de l'analyse intermédiaire 1 et n'a pas été testé de façon formelle par la suite.

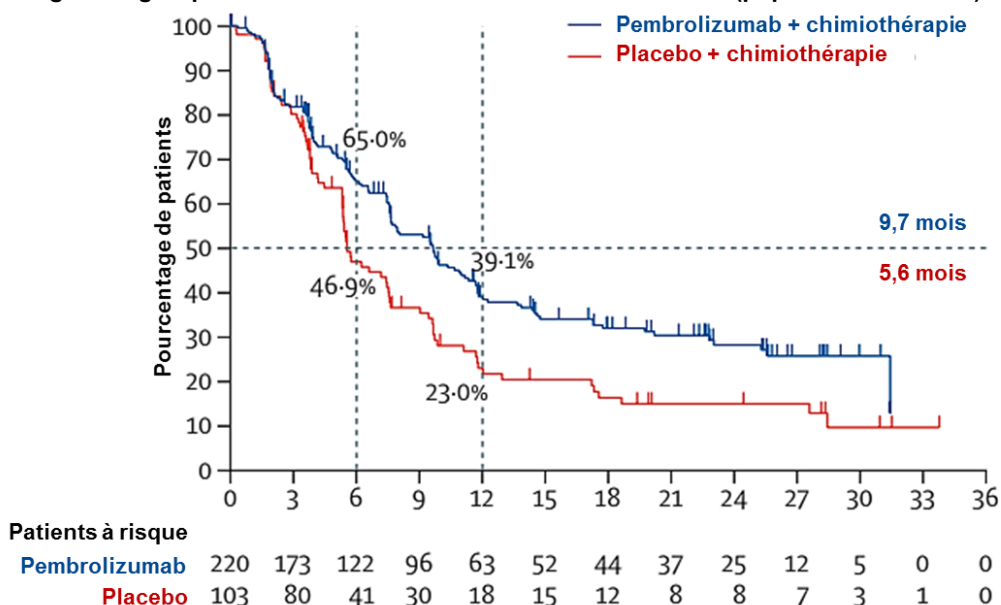
Une 2^{ème} analyse intermédiaire correspondant à l'analyse principale de la SSP (AI2) et une analyse finale de la SG (AF) ont été réalisées et. Elles ont montré les points suivants :

► Co-critères de jugement principaux

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

A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire (suivi médiant de 19,2 mois), l'analyse principale du critère principal de SSP a été menée après l'observation de 215 événements de progression ou de décès toutes causes confondues (sur les 235 prévus au protocole, soit 91,5%). La médiane de survie sans progression a été de 9,7 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,6 mois dans le groupe chimiothérapie (HR=0,65 ; IC95% [0,49 ; 0,86] ; p=0,0012) soit un gain absolu de 4,1 mois.

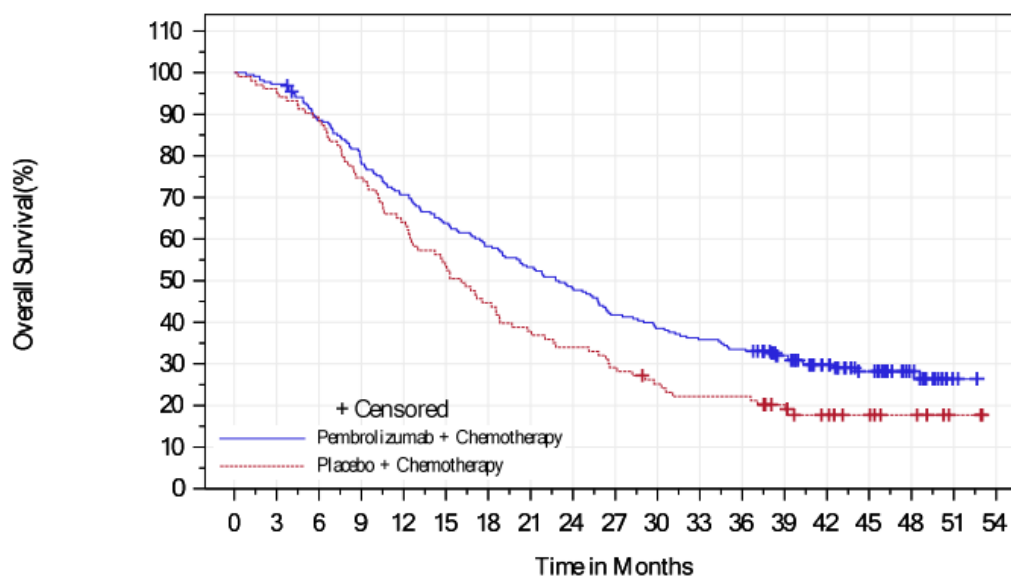
Figure 1. Etude KEYNOTE-355 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 (population CPS ≥ 10)



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

A la date de l'extraction de l'analyse finale (cut-off du 15 juin 2021 – suivi médian de 20,2 mois (Min-Max : 0,3 ; 53,1)), l'analyse principale du critère principal de survie globale a été menée après l'observation de 239 décès toutes causes confondues (sur les 240 prévus au protocole, soit 99,6%). La médiane de survie globale a été 23,0 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 16,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR= 0,73 ; IC95% [0,55 ; 0,95] ; p= 0,0093 < seuil prédéfini de 0,0113), soit un gain absolu de 6,9 mois.

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



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + Chemotherapy	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

► Critère de jugement secondaire clé contrôlé par la stratégie de multiplicité des tests.

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

Le taux de réponse objective a été testé uniquement lors de l'analyse intermédiaire 1 et n'a pas été testé de façon formelle par la suite. Les résultats issus de l'analyse finale (cut-off du 15 juin 2021) sont les suivants : 44,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 38,9% dans le groupe chimiothérapie, NS) ainsi que la population totale de l'étude (40,8% versus 37,0%, NS).

07.2 Qualité de vie

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude KEYNOTE 355

L'incidence des événements indésirables (EI) ayant conduit à un arrêt d'un des traitements de l'étude a été de 20,5% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 13,5% dans le groupe chimiothérapie seule.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été comparable entre les 2 groupes de traitement : 77,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 73,7% dans le groupe comparateur. Les EI graves ont été notés 30,1% des cas dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et dans 23,8% des cas dans le groupe comparateur.

► Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

L'incidence des EI d'intérêt particulier a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (27,9%) que dans le groupe chimiothérapie (11,0%), la majorité de ces EI ayant été jugés liés au traitement (25,4% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 9,3% dans le groupe chimiothérapie). La plupart de ces EI étaient de grade 1 ou 2, non graves, et n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement. Seulement 2,5% ont conduit à un arrêt du pembrolizumab et la plupart des EI d'intérêt ont été résolus par une interruption temporaire du traitement, une corticothérapie systémique et/ou un substitut hormonal. Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés étaient l'hypothyroïdie (15,8%) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie. La majorité des hypothyroïdies rapportées dans le groupe Pembrolizumab était de grade 1-2 et seulement 6% ont nécessité un traitement par corticoïdes. Au total, près de la moitié des cas d'hypothyroïdie étaient résolues (27,0%) ou en cours de résolution (21,3%). Aucun nouvel EI d'intérêt n'a été identifié et aucun n'ayant entraîné le décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La version en cours du PGR européen (version 35.0 en date du 24 mars 2022) est résumé comme suit :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique dont : <ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, • Colite d'origine immunologique, • Hépatite d'origine immunologique, • Néphrite d'origine immunologique, • Endocrinopathies d'origine immunologique
Risques importants potentiels	En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab Réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques
Informations manquantes	Aucune

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR/PBRER couvrant la période du 04/09/2019 au 03/09/2020. Sur cette période, toutes indications confondues, le laboratoire a recensé un total de 10 836 EI considérés comme graves. L'analyse de ces rapports n'a mis au jour aucun nouveau risque en matière de sécurité. Six signaux ont été clôturés concernant la cholangite sclérosante, la fasciite à éosinophiles, l'entérite, la myélite, le syndrome de Sjogren, et la tuberculose. Parmi ces signaux, ceux relatifs à la cholangite sclérosante et la myélite ont été confirmés et ont conduits notamment à une mise à jour du RCP.

07.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-355, étude de phase III, randomisée, comparative en double aveugle versus cette même chimiothérapie seule (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine-carboplatine au choix de l'investigateur).

Comme prévu au protocole, une première analyse intermédiaire a été effectuée et a concerné le taux de réponse objective dans population totale et celle CPS ≥ 1 . Elle correspondait à une analyse finale pour ce critère et comme analyse intermédiaire pour la survie sans progression.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le taux de réponse objective dans la population CPS > 1 (44,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 38,9% dans le

groupe chimiothérapie, $p=0,0725$, NS) ainsi que dans la population totale de l'étude (40,8% versus 37,0%, $p= 0,1413$, NS).

L'indication AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur les résultats d'un sous-groupe de cette étude : patients avec CPS ≥ 10 ($n=323$) qui a représenté près de 40% de l'effectif de l'étude (38,1%) et pour lequel la supériorité a été démontrée sur les deux critères de jugement principaux : survie sans progression et survie globale.

► Efficacité (dont qualité de vie)

La médiane de survie sans progression a été de 9,7 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,6 mois dans le groupe chimiothérapie (HR=0,65 ; IC95% [0,49 ; 0,86] ; $p=0,0012$) soit un gain absolu de 4,1 mois.

La médiane de survie globale a été 23,0 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 16,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR= 0,73 ; IC95% [0,55 ; 0,95] ; $p= 0,0093$ < seuil prédéfini de 0,0113), soit un gain absolu de 6,9 mois.

En revanche, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le taux de réponse objective qui était un critère secondaire clé contrôlé par la stratégie de multiplicité des tests.

La qualité de vie a fait partie des critères exploratoires sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples. Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur ce critère.

► Tolérance

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été comparable entre les 2 groupes de traitement : 77,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 73,7% dans le groupe comparateur. Les EI graves ont été notés 30,1% des cas dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et dans 23,8% des cas dans le groupe comparateur. Par ailleurs, des événements indésirables particuliers liés à l'immunothérapie ont été rapportés (réactions indésirables d'origine immunologique identifiés comme risques importants dans le PGR).

► Discussion

La portée des résultats de cette étude de phase III, randomisée en double aveugle avec mise en œuvre d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha pour les critères principaux dans toutes les populations prédéfinies) versus un comparateur cliniquement pertinent (la chimiothérapie) doit néanmoins prendre en compte les points suivants :

- l'utilisation dans le bras comparateur du nab-paclitaxel qui n'a pas d'AMM en Europe en première ligne métastatique.
- dans le bras comparateur il n'a pas été proposé d'anthracyclines alors qu'environ 50% des patients n'en avaient pas reçu au préalable dans le sous-groupe étudié.
- Il n'y a pas de bénéfice démontré dans la population totale de l'étude et celle de la sous population CPS >1 au regard des résultats de la première analyse intermédiaire qui a concerné ces populations.
- La posologie du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-355 a été de 200 mg toutes les 3 semaines (jusqu'à 35 cycles). L'autre posologie validée par l'AMM de 400 mg toutes les 6 semaines n'a pas été évaluée cliniquement dans cette étude.
- Le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire sans contrôle du risque alpha).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de son association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule sur la morbi-mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en première ligne. Aucune conclusion formelle ne peut toutefois être tirée sur la qualité de vie.

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de son association à la chimiothérapie apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune étude n'est mentionnée dans le dossier du laboratoire pour cette rubrique.

7.5.2 Dans d'autres indications

► A l'initiative du laboratoire

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1		
Cancer du sein triple négatif précoce (KEYNOTE-522) ²⁵	Une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, visant à évaluer le pembrolizumab plus chimiothérapie par rapport au placebo plus chimiothérapie en tant que traitement néoadjuvant et le pembrolizumab par rapport au placebo en tant que traitement adjuvant du cancer du sein triple négatif (CSTN).	En cours d'évaluation par l'EMA
Indication 2		
Mélanome de stade II réséqué à haut risque (KEYNOTE 716)	Etude d'efficacité et sécurité du pembrolizumab en monothérapie versus placebo, en traitement adjuvant du mélanome chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant subi une résection chirurgicale.	En cours d'évaluation par l'EMA

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas de rechute à un stade avancé ou pour les patients diagnostiqués d'emblée au stade avancé, la prise en charge du cancer du sein métastatique dépendra, dans un premier temps de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2 et de la détermination du statut PD-L1. En cas de cancer du sein triple négatif PD-L1 +, l'option privilégiée chez les patients dont les tumeurs expriment un CPS ≥ 10 , l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie.

En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (*poly(ADP-ribose) polymérase*) sont recommandés en première intention ou pour les lignes ultérieures si non utilisés précédemment (olaparib et talazoparib). Dans cette même population de patients mutés BRCA1/2, les chimiothérapies à base de sels de platine peuvent également constituer des alternatives de choix. En deuxième ligne et plus pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de PARP, les traitements utilisables sont les mêmes que pour les patients BRCA1/2 non mutés.

Pour les patients BRCA1/2 non mutés et PD-L1 négatif, les traitements de 1^{ère} ligne préférés sont les taxanes et les anthracyclines, particulièrement s'ils n'ont pas été utilisés précédemment (au stade localisé). Une association paclitaxel + bevacizumab⁴ peut également être envisagée pour les tumeurs agressives. Les sels de platine en monothérapie ou dans certains cas (progression rapide, crises viscérales, nécessité de contrôle rapide des symptômes de la maladie) en association à une autre chimiothérapie peuvent également être utilisés.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie, est un traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

⁴ Bévacicumab dispose d'une prise en charge dérogatoire en France pour le traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

Faute de comparaison, la place de cette association en première ligne par rapport aux inhibiteurs de PARP en cas de tumeur avec mutation BRCA1/2 reste à déterminer.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents)
- ▶ KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de première intention dans cette extension d'indication.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié en raison de l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale mais avec une transposabilité des résultats non assurée (cf. rubrique 7.4 résumé et discussion),
- de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de son association à la chimiothérapie est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique » et à la posologie de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, notamment en termes de :

- survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois (HR=0,65 ; IC95% [0,49 ; 0,86]).)
- survie globale (gain absolu de 6,9 mois, (HR= 0,73 ; IC95% [0,55 ; 0,95])

et malgré :

- un profil de tolérance de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) plus chimiothérapie moins favorable par rapport à la chimiothérapie seule marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'arrêts de traitement pour événements indésirables (23,8% versus 13,5%),
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.

09.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

Selon les dernières projections de l'INCa, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France était estimé à 58 459 patientes en 2018⁵.

Parmi ces cas, on estime qu'environ 10% seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique selon un avis d'expert (5 846) et que 25 à 30% (13 153 – 15 784) des patients diagnostiqués initialement à un stade localisé évolueront vers le stade avancé ou métastatique^{6, 7} soit 18 999 à 21 630 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en France.

Selon les données issues de la cohorte ESMÉ, 14,3%⁸ des cas de cancers du sein métastatiques en France seraient triple négatif, correspondant à entre 2 717 et 3 093 diagnostics de cancers du sein triple négatifs métastatiques en France.

En prenant en compte les résultats de l'étude KEYNOTE-355, 38% de ces patients présenteraient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS \geq 10.

Au total, la population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est estimée entre 1 035 et 1 180 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁵ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49

⁶ O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist. 2005;10 Suppl 3:20-9

⁷ Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hofer RA, Zheleva V, Siewertsz van Reesema LL, et al. Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. Cancers (Basel). 2020;12(9).

⁸ Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. ESMO Open. 2021;6(3):100114.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18/11/2021 Date d'examen et d'adoption : 06/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</p> <p>27/01/2017 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>02/05/2017 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.</p> <p>24/08/2017 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>04/09/2018 : <u>en association</u> à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>04/09/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 5 juin 2019).</p> <p>12/12/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (avis de la CT du 26/06/2019).</p> <p>11/03/2019 : EI <u>en association</u> au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>26/08/2019 : EI <u>en association</u> à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p>

	<p>14/11/2019 : EI <u>en monothérapie ou en association</u> à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.</p> <p>21/01/2021 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).</p> <p>09/03/2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement</p> <p>24/06/2021 : EI <u>en association</u> à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.</p> <p>19/10/2021 : EI en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.</p> <p>PGR européen (cf. rubrique «7.3.2 Données issues du plan de gestion des risques »)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang (PRS)</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Code ATC	L01XC18 (pembrolizumab)

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire