

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****pembrolizumab**
KEYTRUDA 25 mg/mL,
solution à diluer pour perfusion
Nouvelle(s) indication(s)**Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022**

- Cancer du sein
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En raison de l'agressivité du sous-type triple négatif du cancer du sein, l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée depuis plus de 10 ans chez les patientes avec une tumeur de taille importante (≥ 2 cm dans les recommandations en vigueur notamment européennes de l'ESMO) et/ou avec une atteinte ganglionnaire. L'objectif du traitement au stade opérable est de limiter l'évolution de la maladie le plus tôt possible, avant même la chirurgie, en réduisant la taille de la tumeur avant l'opération et en améliorant le taux de réponse histologique complète, afin de maximiser les chances de guérison et d'éviter la récurrence ou l'apparition de métastases. Les protocoles de chimiothérapie associent un taxane (le plus souvent le paclitaxel), et une anthracycline (doxorubicine ou epirubicine + cyclophosphamide) utilisés de façon séquentielle. Les associations de chimiothérapie sans anthracycline semblant inférieures dans les tumeurs de type triple négatif. L'ajout du carboplatine aux schémas de chimiothérapie par anthracyclines et taxanes a

démontré une amélioration de la probabilité de réponse complète dans les tumeurs de type triple négatif.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie en néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant est le traitement à privilégier dans le cancer du sein triple négatif au stade localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Indication concernée | KEYTRUDA en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence. |
| SMR | IMPORTANT |
| ASMR | <p>Prenant en compte une démonstration dans une étude randomisée en double aveugle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – d'une supériorité du pembrolizumab sur les co- critères principaux : réponse histologique complète (64,8% dans le groupe pembrolizumab versus 51,2% dans le groupe placebo) et survie sans événement avec un HR de 0,63 (IC95% : [0,48 ; 0,82]). – de l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'immaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé) ou sur la qualité de vie (critère exploratoire), – de l'incidence des événements indésirables graves (EIG) plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab comparée au groupe placebo + chimiothérapie / placebo (43,6% et 28,5% respectivement). <p>La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement néoadjuvant puis adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.</p> |
| ISP | KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie en néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant est le traitement à privilégier dans le cancer du sein triple négatif au stade localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence. |
| Population cible | 6 640 nouveaux cas par an. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 5 |
| 2. Indications | 5 |
| 3. Posologie | 7 |
| 4. Besoin médical | 8 |
| 5. Comparateurs cliniquement pertinents | 10 |
| 5.1 Médicaments | 10 |
| 5.2 Comparateurs non médicamenteux | 13 |
| 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international | 14 |
| 7. Analyse des données disponibles | 14 |
| 7.1 Efficacité | 14 |
| 7.2 Qualité de vie | 28 |
| 7.3 Tolérance | 28 |
| 7.4 Résumé & discussion | 29 |
| 7.5 Programme d'études | 31 |
| 8. Place dans la stratégie thérapeutique | 31 |
| 9. Conclusions de la Commission | 32 |
| 9.1 Service Médical Rendu | 32 |
| 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu | 32 |
| 9.3 Population cible | 33 |
| 10. Autres Recommandations de la Commission | 33 |
| 11. Informations administratives et réglementaires | 34 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

1. 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 mai 2022 : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence ».

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 notamment : le mélanome, le cancer bronchique, le cancer urothélial, le cancer du rein, le cancer épidermoïde de la tête et du cou, le cancer colorectal, le lymphome de Hodgkin, le cancer de l'œsophage, le cancer de l'endomètre, le cancer du sein triple négatif, le cancer de l'endomètre, le cancer du col de l'utérus et les tumeurs MSI-H ou dMMR.

Pour rappel, le Collège de la HAS a accordé le 17 mars 2022 un avis favorable à l'accès précoce pré-AMM à KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la même indication que celle concernée par cette évaluation.

2. Indications

« Mélanome

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résectable ou métastatique).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, 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 du RCP).

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 avance (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 avance (voir rubrique 5.1).

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).

Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)

Cancer colorectal

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants :

- traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ;
- traitement d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.

Cancers non-colorectaux

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

- 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 ;
- cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

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 (voir RCP).

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1 du RCP).

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué 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 (voir section 5.1).

Cancer de l'endomètre (CE)

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.

Cancer du col de l'utérus

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . »

3. 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.

[...]

Pour une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants.

[...]

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à une chimiothérapie à raison de 8 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 4 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable, suivi d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA en monothérapie à raison de 9 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 5 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients dont la progression de la maladie empêche une chirurgie définitive ou qui présentent une toxicité inacceptable liée à KEYTRUDA en traitement néoadjuvant en association à une chimiothérapie ne doivent pas recevoir KEYTRUDA en monothérapie en traitement adjuvant.

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 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.

Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

4. Besoin médical

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-).

Le cancer du sein triple négatif est un cancer agressif avec un caractère prolifératif important^{1, 7, 8}. Des facteurs de mauvais pronostic au diagnostic sont associés à ce sous-type triple négatif comparativement aux autres sous-types (RH + et HER2 +)¹ :

- âge moyen inférieur : 53,0 versus. 57,7 ans pour les autres sous-types ;
- tumeur de haut grade : 66% de grade III versus. 28% pour les autres sous-types ;
- tumeur de taille plus élevée : deux tiers des patients ont une taille de tumeur ≥ 2 cm versus un tiers pour les autres sous-types ;

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.

- envahissement ganglionnaire plus fréquent : 54,6% versus 45,6% pour les autres sous-types.

Contrairement aux autres sous-types de cancer du sein qui ont bénéficié de thérapies qui ont révolutionné leur pronostic, le cancer du sein triple négatif demeure le sous-type avec le plus mauvais pronostic.

En raison de l'agressivité du sous-type triple négatif, l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée depuis plus de 10 ans chez les patientes avec une tumeur de taille importante (≥ 2 cm dans les recommandations en vigueur^{2, 3}) et/ou avec une atteinte ganglionnaire. L'objectif du traitement au stade opérable est de limiter l'évolution de la maladie le plus tôt possible, avant même la chirurgie, en réduisant la taille de la tumeur avant l'opération et en améliorant le taux de réponse histologique complète, afin de maximiser les chances de guérison et d'éviter la récurrence ou l'apparition de métastases. Les protocoles de chimiothérapie associent un taxane (le plus souvent le paclitaxel), et une anthracycline (doxorubicine ou epirubicine + cyclophosphamide) utilisés de façon séquentielle. Les associations de chimiothérapie sans anthracycline semblant inférieures dans les tumeurs de type triple négatif⁴. L'ajout du carboplatine aux schémas de chimiothérapie avec anthracyclines et taxanes a démontré une amélioration de la probabilité de réponse complète dans les tumeurs de type triple négatif^{5, 6, 7}.

Cependant, même lorsqu'il est diagnostiqué et pris en charge à un stade précoce ou localement avancé, près d'un quart des patients développeront une récurrence métastatique 3 ans après leur diagnostic⁸ (vs. 10% pour les cancers du sein HER2+⁹), avec une médiane de survie globale alors courte (environ 14 mois avec la chimiothérapie)¹⁰.

L'indication visée par KEYTRUDA dans le cadre de cette demande concerne les patients atteints d'un CSTN localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence, maladie grave, de mauvais pronostic avec notamment un risque élevé de récurrences métastatiques.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (protocole de chimiothérapie notamment à base de sel de platine, paclitaxel et anthracycline). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer des thérapeutiques bien tolérées réduisant le risque de récurrence locale et à distance et améliorant la survie globale.

2 Burstein, H.J., et al., Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*, 2021.

3 Cardoso, F., et al., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*, 2019. 30(8): p. 1194-1220.

4 Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al .Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017; 35(23): 2647–2655.

5 Loibl S, Weber K.E, Timms K.M., et al.Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018; 29: 2341–2347

6 Sikov W.M, Polley M, Twoby E, et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol*. 2019; 37: 591–591

7 Geyer CE Jr, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, Maag D, Untch M, Golshan M, Ponce Lorenzo J, Metzger O, Dunbar M, Symmans WF, Rastogi P, Sohn J, Young R, Wright GS, Harkness C, McIntyre K, Yardley D, Loibl S. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase 3 trial.. *Ann Oncol* . 2022 Apr;33(4):384-394

8 Dent, R., et al., Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(15 Pt 1): p. 4429-34.

9 von Minckwitz, G., et al., Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(7): p. 617-628.

10 Haute Autorité de Santé. KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM. Avis du 3 novembre 2021. 2021 ; disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/keytruda__ap_post_amm-_avis_ct_ap_23.pdf

5. 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 utilisés dans le traitement du cancer du sein cancer du sein triple négatif dans la phase néoadjuvante et adjuvante.

5.1 Médicaments

| NOM (DCI) Laboratoire | CPT* iden- tique Oui/non | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------------|
| Anthracyclines | | | | | | |
| ADRIBLASTINE (doxorubicine) Pfizer | Non | Carcinome du sein | ND | ND | ND | Sec. Soc et Coll. |
| DOXORUBICINE ACCORD (doxorubicine) Accord Healthcare | | | 30/05/2018 (Inscription) | Important | ASMR V vs. ADRIBLASTINE | Coll. |
| DOXORUBICINE ARROW (doxorubicine) Arrow Génériques | | | 01/02/2012 (Inscription) | Important | ASMR V vs. ADRIBLASTINE | Coll. |
| DOXORUBICINE TEVA (doxorubicine) Teva Santé | | | ND | ND | ND | Coll. |
| FARMORUBICINE (épirubicine) Pfizer | Non | Carcinomes mammaires | ND | ND | ND | |
| EPIRUBICINE ACCORD (épirubicine) Accord Healthcare | | | 07/04/2010 (Inscription) | Important | V vs. FARMORUBICINE | Coll |
| EPIRUBICINE ARROW (épirubicine) | | | 11/06/2008 (Inscription) | Important | V vs. FARMORUBICINE | Coll |

| | | | | | | |
|--|-----|--|-----------------------------|-----------|--------------------------------|--|
| Arrow Génériques | | | | | | |
| EPIRUBICINE MEDAC (épirubicine) Medac | | | 14/05/2008 (Inscription) | Important | V vs. FARMORUBICINE | Coll |
| EPIRUBICINE MYLAN (épirubicine) Mylan | | | 24/10/2007 (Inscription) | Important | V vs. FARMORUBICINE | Coll |
| EPIRUBICINE TEVA CLASSICS (épirubicine) Teva Santé | | | 21/10/2009 (Inscription) | Important | V vs. FARMORUBICINE | Coll |
| Taxanes | | | | | | |
| TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb | Non | En traitement adjuvant, dans le traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide. Le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme une alternative à une prolongation du traitement par AC. | 15/03/2006 (Inscription) | Important | ASMR II partagée avec TAXOTERE | Coll (l'AMM du princeps TAXOL a été abrogée, il n'est donc plus pris en charge en France) |
| PACLITAXEL AHCL (paclitaxel) Accord Healthcare | | | 23/03/2011 (Inscription) | | ASMR V vs TAXOL | |
| PACLITAXEL ARROW (paclitaxel) Arrow génériques | | | 18/03/2009 (Inscription) | | | |
| PACLITAXEL HOSPIRA (paclitaxel) Pfizer | | | 20/02/2008 (Inscription) | | | |
| PACLITAXEL KABI (paclitaxel) Fresenius Kabi | | | 10/06/2009 (Inscription) | | | |
| PACLITAXEL MYLAN (paclitaxel) Mylan | | | 05/12/2007 (Inscription) | | | |
| PACLITAXEL TEVA (paclitaxel) | | | 20/02/2008 (Inscription) | | | |

| | | | | | | |
|--|-----|---|-----------------------------|---|---|--|
| Teva Santé | | | | | | |
| PACLITAXEL SANDOZ (paclitaxel) Sandoz | | | 26/09/2007 (Inscription) | | | |
| TAXOTERE (docétaxel) Sanofi-Aventis | Non | En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire. | 15/02/2006 Inscription) | Important | ASMR II vs. chimiothérapie à base d'anthracycline seule | Coll |
| | | En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. | 18/02/2015 (Inscription) | Insuffisant ¹¹ | NA | Non |
| DOCETAXEL ACCORD (docétaxel) Accord Healthcare | | En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du : – cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire – cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire [...] | 05/09/2012 (Inscription) | Important (patients avec envahissement ganglionnaire) | ASMR V vs. TAXOTERE | Coll (sauf pour les patients sans envahissement ganglionnaire) |
| DOCETAXEL ARROW (docétaxel) Arrow génériques | | | 24/03/2011 (Inscription) | Insuffisant (sans envahissement ganglionnaire) | NA | |
| DOCETAXEL HOSPIRA (docétaxel) Pfizer | | | 30/06/2010 (Inscription) | | | |
| DOCETAXEL KABI (docétaxel) Fresenius Kabi | | | 05/09/2012 (Inscription) | | | |
| DOCETAXEL AMRING (docétaxel) Amring | | | 27/09/2017 (Inscription) | | | |

¹¹ Toutefois la Commission souligne l'intérêt de la place de TAXOTERE en France dans le schéma séquentiel 3 FEC 100 (5-FLUOROURACILE, EPIRUBICINE, CYCLOPHOSPHAMIDE) suivis de 3 TAXOTERE.

| Alkylants | | | | | | |
|---|-----|--|-------------------------------|-----------|---------------|---------------------|
| ENDOXAN (cyclophosphamide) Baxter | Non | Traitement adjuvant des adénocarcinomes mammaires. | 13/04/2016 (Réinscription) | Important | Sans objet | Sec. Soc et Coll |
| CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ (cyclophosphamide) Sandoz | | | 21/10/2015 (Inscription) | Important | V vs. ENDOXAN | Coll |

ASMR : Amélioration du service médical rendu ; CPT : Classe pharmaco-thérapeutique ; DCI : Dénomination commune internationale ; SMR : Service médical rendu.

Deux autres molécules sont utilisées hors AMM chez les patients atteints d'un CSTN localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence :

- sel de platine (habituellement carboplatine), ajouté à la chimiothérapie néoadjuvante pour augmenter le taux de réponse histologique ;
- capécitabine (XELODA), en traitement adjuvant chez les patients n'atteignant pas une réponse histologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante optimale.

Ces deux spécialités sont utilisées hors AMM dans le traitement adjuvant et néoadjuvant du cancer du sein triple négatif et préconisées par les recommandations notamment européennes de l'ESMO.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 26 juillet 2021 avec un libellé superposable à savoir: « KEYTRUDA for the treatment of patients with high-risk early-stage TNBC in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery. ».

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire :

| Pays | Prise en charge | |
|-------------|----------------------|---|
| | Oui / Non / En cours | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Oui | AMM |
| Allemagne | Oui | AMM |

7. Analyse des données disponibles

La demande du laboratoire repose sur les résultats de l'étude (Keynote 522) de phase III de supériorité, randomisée en double aveugle chez 1 174 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif et à un stade T1c, N1-N2 ou T2, N0-N2 ou T3, N0-N2 ou encore T4a-d, N0-N2 selon la classification TNM, correspondant à des stades précoces à haut risque de récurrence ou à des stades localement avancés.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude KEYNOTE-522

| Référence | Etude KEYNOTE-522 |
|-------------------------------|--|
| Clinicaltrials. Gov | NCT03036488 |
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant par rapport à une chimiothérapie néoadjuvante, poursuivi par un placebo adjuvant après la chirurgie dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou de stade précoce. |
| Type de l'étude | Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, ayant comparé : pembrolizumab en association à une chimiothérapie néoadjuvante (paclitaxel + carboplatine pendant 4 cycles puis doxorubicine ou épiorubicine + cyclophosphamide pendant 4 cycles), puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant versus la même chimiothérapie néoadjuvante, et un placebo comme traitement adjuvant après la chirurgie. |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|------------------------|--|------------|-------------------|-----------------|------------|---------------|-------------|------------|--------------|---------------|
| | <p>La randomisation était centralisée (ratio 2:1) et était stratifiée selon les critères suivants :</p> <p>Statut ganglionnaire (positif vs. négatif)</p> <p>Taille de la tumeur (T1/T2 vs. T3/T4)</p> <p>Schéma d'administration du carboplatine (Q3W ou QW).</p> | | | | | | | | | | | | |
| Date et durée de l'étude | <p>Date de début de l'étude (1ère visite du 1er patient) : 07 mars 2017</p> <p>Dernier patient randomisé : 24 septembre 2018</p> <table><tr><td></td><td>Date de cut-off</td><td>Date de gel de base pour l'extraction des données</td></tr><tr><td>IA1</td><td>24 septembre 2018</td><td>24 octobre 2018</td></tr><tr><td>IA2</td><td>24 avril 2019</td><td>31 mai 2019</td></tr><tr><td>IA4</td><td>23 mars 2021</td><td>22 avril 2021</td></tr></table> | | Date de cut-off | Date de gel de base pour l'extraction des données | IA1 | 24 septembre 2018 | 24 octobre 2018 | IA2 | 24 avril 2019 | 31 mai 2019 | IA4 | 23 mars 2021 | 22 avril 2021 |
| | Date de cut-off | Date de gel de base pour l'extraction des données | | | | | | | | | | | |
| IA1 | 24 septembre 2018 | 24 octobre 2018 | | | | | | | | | | | |
| IA2 | 24 avril 2019 | 31 mai 2019 | | | | | | | | | | | |
| IA4 | 23 mars 2021 | 22 avril 2021 | | | | | | | | | | | |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none">– Femmes ou hommes ≥ 18 ans ;– Diagnostic de CSTN avec confirmation centralisée, selon les dernières recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et du College of American pathologists (CAP) ;– CSTN localement avancé non métastatique (M0), non précédemment traité, déterminé par l'investigateur sur la base d'une évaluation radiologique et/ou clinique selon les stades Tumor, Node, Metastasis (TNM) de la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) suivants :<ul style="list-style-type: none">• T1c, N1-N2 ;• T2, N0-N2 ;• T3, N0-N2 ;• T4a-d, N0-N2 ;– NB : Les tumeurs bilatérales (cancers synchrones dans les 2 seins) et/ou multifocales (2 lésions distinctes dans le même quadrant) / multicentriques (2 lésions distinctes dans des quadrants différents) et les cancers du sein inflammatoires étaient éligibles. Le sous type triple négatif devait être confirmé pour chaque lésion.– Statut de performance ECOG 0 ou 1 déterminé dans les 10 jours suivant le début du traitement ;– Fonction adéquate des organes. Toutes les analyses de laboratoire devaient être effectuées dans les 10 jours suivant le début du traitement ;– Fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50% ou ≥ la limite inférieure de la valeur normale évaluée par échocardiogramme ou scanner MUGA lors du screening. | | | | | | | | | | | | |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none">– Antécédent de cancer invasif dans les 5 ans précédant la signature du consentement éclairé (à l'exception des cancers de la peau basocellulaire ou épidermoïde et cancer du col de l'utérus in situ convenablement traités) ;– Précédent traitement par chimiothérapie, thérapie ciblée et radiothérapie dans les 12 derniers mois ;– Précédent traitement par un anti-PD-1/PD-L1/PD-L2 ou un autre agent dirigé vers un autre co-inhibiteur de récepteur des cellules T (CTLA-4, OX-40, CD137) ou précédente participation à un essai évaluant pembrolizumab ;– Vaccin vivant administré dans les 30 jours précédant la 1ère dose du traitement à l'étude ;– Maladie auto-immune active qui a nécessité un traitement dans les 2 dernières années (agents modificateurs de maladie corticoïdes ou immunosuppresseurs). Une thérapie substitutive (thyroxine, insuline ou corticoïdes à des doses physiologiques pour le traitement de l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire) n'était pas considérée comme un traitement systémique ; | | | | | | | | | | | | |

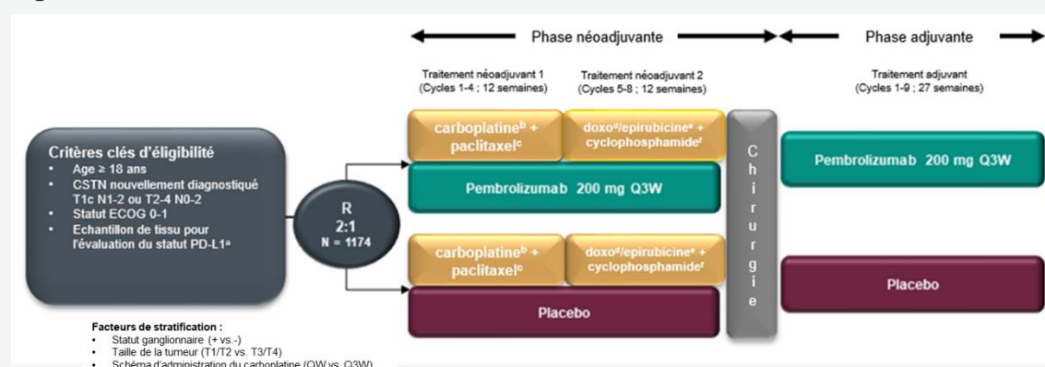
- Diagnostic d'immunodéficience ou corticothérapie systémique (≥ 10 mg/j de prednisone ou équivalent) ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude ;
- Antécédent d'infection par le VIH (Anticorps VIH 1/2) ;
- Hépatite B ou C active ;
- Antécédent de pneumonie inflammatoire ayant nécessité des corticoïdes ou pneumonie non résolue ;
- Infection active nécessitant un traitement systémique
- Maladie cardiovasculaire significative (antécédent d'infarctus du myocarde, syndrome coronaire aiguë ou angioplastie coronaire / pose d'endoprothèse / pontage dans les 6 derniers mois ; insuffisance cardiaque congestive II-IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) ou antécédent d'insuffisance cardiaque congestive III-IV selon la classification NYHA ;
- Antécédent connu de tuberculose active.

Principaux critères d'exclusion post-randomisation

- Sans objet.

Schéma de l'étude

Figure 1. Schéma de l'étude KEYNOTE-522



a : au moins 2 échantillons tumoraux distincts de la tumeur principale, b : AUC5 Q3W ou AUC1,5 QW ; c : 80 mg/m² QW ; d : 60 mg/m² Q3W ; e : 90 mg/m² Q3W ; f : 600 mg/m² Q3W. CSTN : Cancer du sein triple négatif ; R : Randomisation.

Source : D'après les figures 1 et 2 du protocole de l'étude KEYNOTE-522.

L'évaluation du statut de la maladie (progression de la maladie / récurrences) était réalisée à J1 de chaque cycle pendant la phase néoadjuvante, lors de la chirurgie, à J30 après la chirurgie et à J1 de chaque cycle de chimiothérapie adjuvante. Au cours de la phase néoadjuvante, en cas d'examen clinique indiquant une progression de la maladie, une imagerie devait être réalisée. L'évaluation de la tumeur par imagerie pouvait être répétée ≥ 4 semaines plus tard afin de confirmer la progression. Au cours de la phase adjuvante, le diagnostic de récurrence devait être basé sur une preuve radiologique avec une confirmation histologique ou cytologique dès que possible. En cas de résultats discordants entre la biopsie, l'examen clinique, l'imagerie et/ou la chirurgie, les résultats de la chirurgie devaient être pris en compte en priorité avant ceux obtenus par biopsie, imagerie et examen clinique (suivant cette hiérarchie).

Des visites de suivi sur le long terme étaient prévues tous les 3 mois entre la date de randomisation et la fin de la 2^{ème} année, puis tous les 6 mois entre la 3^{ème} et

| | |
|----------------------------|---|
| | <p>5ème année, et enfin annuellement jusqu'à la survenue d'une progression/récidive locale et/ou à distance, du décès, du retrait du consentement ou la fin de l'étude.</p> <p>Lors de la chirurgie définitive, une évaluation complète du statut du cancer du sein, du stade pathologique selon les critères de la classification de l'AJCC et des marges chirurgicales était réalisée par un pathologiste local sur tous les tissus enlevés pendant la chirurgie.</p> <p>En cas d'arrêt du traitement pendant la phase néoadjuvante pour une raison autre que la progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, les patients entraient dans la phase de suivi sur le long terme et devaient être évalués pour la pCR et la progression/récidive de la maladie.</p> <p>Les patients n'ayant pas initié le traitement adjuvant après la chirurgie, n'ayant pas terminé le traitement adjuvant ou l'ayant arrêté pour une raison autre qu'une récidive locale ou à distance entraient dans la phase de suivi sur le long terme pour l'évaluation de la récidive de la maladie.</p> |
| Traitements étudiés | <p>Groupes de traitement</p> <p>Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab (=groupe pembrolizumab) : – Phase néoadjuvante (8 cycles) : pembrolizumab + chimiothérapie néoadjuvante (paclitaxel + carboplatine pendant 4 cycles puis doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide pendant 4 cycles) – Phase adjuvante (9 cycles) : pembrolizumab – Groupe placebo + chimiothérapie / placebo (= groupe chimiothérapie) : – Phase néoadjuvante (8 cycles) : placebo + chimiothérapie néoadjuvante (paclitaxel + carboplatine pendant 4 cycles puis doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide pendant 4 cycles) <p>Phase adjuvante (9 cycles) : placebo</p> <p>Une chirurgie conservatrice ou une mastectomie avec ou sans dissection des ganglions lymphatiques axillaires étaient effectuées 3 à 6 semaines après la fin du dernier cycle du traitement de la phase néoadjuvante ou de son arrêt prématuré et selon les standards de soins locaux.</p> <p>Une radiothérapie post-opératoire était acceptable conformément aux normes de soins en cas de chirurgie conservatrice, de tumeur principale importante, ou chez les patients avec des ganglions lymphatiques positifs.</p> <p>Le traitement adjuvant devait débuter environ 30 à 60 jours après la chirurgie définitive. En cas d'indication de radiothérapie post-opératoire le traitement adjuvant (pembrolizumab ou placebo) devait être administré de façon concomitante à la radiothérapie ou 2 semaines après.</p> <p>Un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) devait être administré après chaque cycle de chimiothérapie en prévention de la neutropénie.</p> |

Les posologies des traitements de l'étude KEYNOTE-522 sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

| Médicament | Dose | Fréquence / voie d'administration | Jour d'administration pour chaque cycle de 3 semaines |
|--|---|--|---|
| Pembrolizumab | 200 mg | Q3W / IV | J1 de chaque cycle de la phase néoadjuvante et de la phase adjuvante pendant 17 cycles au total |
| Carboplatine | AUC 5 (ou AUC 1,5) | Q3W (ou QW) / IV | J1 des cycles 1 à 4 de la phase néoadjuvante (ou J1, J8 et J15 des cycles 1 à 4 pour QW) |
| Paclitaxel | 80 mg/m ² | QW / IV | J1, J8 et J15 des cycles 1 à 4 de la phase néoadjuvante |
| Doxorubicine (ou épirubicine) | 60 mg/m ² (90 mg/m ²) | Q3W / IV | J1 des cycles 5 à 8 de la phase néoadjuvante |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² | Q3W / IV | J1 des cycles 5 à 8 de la phase néoadjuvante |
| Placebo (solution saline normale ou dextrose) | NA | Q3W / IV | J1 de chaque cycle de la phase néoadjuvante et de la phase adjuvante pendant 17 cycles au total |
| Filgrastim (G-CSF) | 5 µg/kg/j | Selon les standards de soins / Injection sous-cutanée (SC) | 24h après la chimiothérapie et pendant au moins 72h après la dernière dose de chimiothérapie |
| Pegfilgrastim (G-CSF) | 100 µg/kg (approche individualisée) or 6 mg (approche générale) | Selon les standards de soins / SC | 24h après la chimiothérapie en dose unique |
| Radiothérapie* | Variable | Variable / Fractionnement standard | Variable |

AUC : Area under the concentration-time curve, NA : non applicable ; QW : toutes les semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines ; IV : intraveineuse ; SC : sous-cutanée. 1 cycle = 21 jours.* Selon le standard de traitement local (i.e. en cas de chirurgie conservatrice, tumeur principale importante, certains patients avec un envahissement ganglionnaire).

Durée de traitement

La durée totale du traitement était d'environ 51 semaines (17 cycles de 21 jours).

Le traitement de l'étude était administré jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie pendant la phase néoadjuvante ou d'une récurrence (locale ou distante) après la chirurgie, la survenue d'une toxicité inacceptable, d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, l'arrêt de l'étude sur la décision du patient ou de l'investigateur, la survenue d'une grossesse, la non-adhérence aux traitements ou aux procédures de l'étude, de la perte de suivi, du décès ou de raisons administratives qui ont nécessité l'arrêt du traitement, la fin des 17 cycles de pembrolizumab/placebo.

Aucun cross-over n'était autorisé.

| | |
|---|---|
| | <p>Traitements concomitants</p> <p>Les traitements concomitants considérés comme nécessaires pour le bien-être du patient pouvaient être poursuivis pendant l'étude s'ils n'interféraient pas avec l'évaluation ou n'interagissaient pas avec le traitement à l'étude.</p> <p>Les traitements concomitants suivants étaient interdits, de la sélection des patients à la fin du traitement de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Immunothérapie, chimiothérapie ou traitement expérimental non mentionné dans le protocole ; – Radiothérapie à l'exception de celle décrite dans le protocole : une radiothérapie post-opératoire était acceptable selon les standards de soins ; – Vaccins vivants administrés dans les 30 jours précédant la 1ère dose du traitement à l'étude et pendant l'étude ; – Corticoïdes utilisés à des fins autres que le traitement d'un EI suspecté d'être d'origine immunologique ou une prémédication avant la chimiothérapie. Les corticoïdes inhalés pour le traitement de l'asthme étaient autorisés ainsi que l'utilisation de corticoïdes en prévention de réactions allergiques (colorant de contraste en IV). |
| <p>Critère de jugement principal</p> | <p>Co-critères de jugement principaux</p> <p>Réponse histologique complète (pCR) (ypT0/Tis ypN0), définie par la proportion de patients ne présentant pas de cancer invasif résiduel au niveau du sein et des ganglions.</p> <p>La pCR était évaluée selon les critères de la classification de l'AJCC par un pathologiste local à partir de l'échantillon complet de sein réséqué et de tous les échantillons de ganglions lymphatiques régionaux (coloration par hématoxyline et éosine) au moment de la chirurgie définitive, après avoir terminé le traitement néoadjuvant.</p> <p>Survie Sans Événement (SSE) définie comme le délai entre la randomisation et la 1ère survenue d'un des événements suivants déterminés par l'investigateur : progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, récurrence locale ou à distance, 2ème tumeur maligne primitive ou décès qu'elle qu'en soit la cause.</p> <p>Les patients étaient considérés comme ayant un événement de SSE :</p> <ul style="list-style-type: none"> – au moment du diagnostic de la progression locorégionale, s'ils présentaient une progression loco-régionale de la maladie (évaluée par radiologie) pendant la phase néoadjuvante, avec des marges positives au moment de leur dernière chirurgie ; – au moment du diagnostic de la progression à distance, s'ils présentaient une progression à distance (métastases confirmées par une biopsie ou par 2 examens d'imagerie à au moins 4 semaines d'intervalle si une biopsie n'était pas réalisable) pendant la phase néoadjuvante, même en cas de chirurgie palliative ; – au moment de la chirurgie, s'ils ne présentaient pas de progression de la maladie pendant la phase néoadjuvante, mais des marges positives au moment de leur dernière chirurgie ; – au moment du diagnostic de la récurrence, s'ils présentaient une preuve cytologique, histologique et/ou radiologique d'une récurrence locale ou à distance pendant la phase adjuvante ; |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> – s'ils présentaient une 2ème tumeur maligne primitive (sauf carcinome à cellules basales ou épidermoïde, cancer in situ du col de l'utérus ou 2ème cancer primitif du sein). Le carcinome du sein in situ lobulaire et canalaire et le syndrome myélodysplasique n'étaient pas considérés comme un événement dans l'analyse de la SSE. <p>Les patients étaient considérés comme sans événement de SSE :</p> <ul style="list-style-type: none"> – s'ils présentaient une progression loco-régionale de la maladie (évaluée par radiologie) pendant la phase néoadjuvante, avec des marges saines après la chirurgie. Si le patient présentait une pCR, la progression de la maladie était considérée comme une pseudoprogression. <p>Les analyses de pCR et SSE ont été réalisées en ITT.</p> |
| Critères de jugement secondaires | <p>Critère de jugement secondaire hiérarchisé (avec contrôle du risque alpha selon la procédure de multiplicité des tests) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie Globale (SG), définie par le délai entre la randomisation et la survenue du décès qu'elle qu'en soit la cause. Les patients sans décès documenté au moment de l'analyse étaient censurés à la date du dernier suivi. <p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</p> <p>Les deux définitions alternatives communément admises pour la réponse histologique complète ont été évaluées en critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Taux de pCR (ypT0 ypN0), défini par la proportion de patients ne présentant pas de cancer invasif résiduel et in situ au niveau du sein et des ganglions¹² – Taux de pCR (ypT0/Tis), défini par la proportion de patients ne présentant pas de cancer invasif dans le sein (sans prendre en compte l'atteinte ganglionnaire ou les carcinomes canauxaires in situ)¹³ <p>Autres critères de jugements exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Qualité de vie évaluée par les scores EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) et EORTC QLQ-BR23 – Etat de santé utilisant le score European Quality of Life Five Dimension EQ-5D – Tolérance |
| Taille de l'échantillon | <p>Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur le co-critère principal de la SSE. Lorsque le nombre de patients recrutés était proche de l'objectif, la sélection des patients devait être arrêtée. Cependant les patients déjà en cours de sélection pouvaient être recrutés même si la taille maximale de l'échantillon était atteinte.</p> <p>Le nombre d'événements nécessaires, la puissance, le HR estimé et le risque alpha unilatéral pour l'analyse finale de la pCR, de la SSE et de la SG sont présentés dans le tableau ci-dessous :</p> |

¹² Evalué selon les critères de la classification de l'AJCC par un pathologiste local à partir de l'échantillon complet de sein réséqué et de tous les échantillons de ganglions lymphatiques régionaux (coloration par hématoxyline et éosine) au moment de la chirurgie définitive, après avoir terminé le traitement néoadjuvant.

¹³ Evalué selon les critères de la classification de l'AJCC par un pathologiste local au moment de la chirurgie définitive, après avoir terminé un traitement néoadjuvant.

| Hypo- thèses | Taille de l'échantillon | Nombre d'événe- ments nécessaires | Puis- sance | Différence entre traite- ment |
|-----------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------|---|
| H1 : pCR | ~ 1 000 pa- tients | | 95% | Différence = 15% α initial = 0,5% |
| H2 : SSE | ~1150 patients | ~327 événements de SSE | 80% | HR = 0,71 α initial = 2% |
| H3 : SG | ~1150 patients | ~297 décès | 79,7% | HR = 0,70 α réalloué = 2% |

HR : Hazard ratio ; pCR : Réponse histologique complète ; SG : Survie globale ; SSE : Survie sans événement.

Source : D'après le paragraphe 8.9 du protocole de l'étude KEYNOTE-522.

Les hypothèses de calcul utilisées pour chaque critère étaient les suivantes :

- Taux de pCR (ypT0/Tis ypN0)
- Un risque α de 0,5% alloué à l'hypothèse du test de la pCR
- Un taux de pCR de 50% dans le bras placebo + chimiothérapie^{21, 22} et une augmentation de 15% du taux de pCR dans le bras pembrolizumab + chimiothérapie (Taux de pCR de 65%) ;
- Un taux de sortie de l'étude de 10%.

SSE

La SSE est distribuée selon un modèle de Poisson mélangé (modèle de taux de guérison avec un taux d'échec diminuant)²³ avec un taux de SSE d'environ 78% à 36 mois¹² et un taux de guérison d'environ 50% dans le bras placebo²⁴ ;

Une période de recrutement de 18 mois et au moins 84 mois de suivi ;

Un taux de sortie annuelle de 2% et un taux de sortie supplémentaire après la chirurgie d'environ 3 à 5%.

SG

La SG suit une distribution selon un modèle de Poisson mélangé (modèle de taux de guérison avec un taux d'échec diminuant)²³ avec un taux de SG de 81% à 36 mois et un taux de guérison d'environ 50% dans le bras placebo²⁴ ;

Une période de recrutement de 18 mois et au moins 84 mois de suivi

Un taux de sortie annuelle de 3%.

Méthode d'analyse des résultats

Populations d'analyse

- Les analyses principales d'efficacité ont été interprétées selon le principe de l'intention de traiter (analyse ITT), définie par l'analyse de l'ensemble des patients randomisés (selon le traitement attribué à la randomisation).
- Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population ASaT (All subjects-as-Treated) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.
- Les analyses de qualité de vie ont été conduites sur la population PRO FAS (Patient reported outcomes, Full analysis set) définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant au moins une évaluation de qualité de vie disponible.

Méthode d'analyse des critères de jugement

Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation des co-critères de jugement principaux (pCR et SSE) et du critère de jugement secondaire hiérarchisé (SG) sont résumées dans le tableau ci-dessous :

| Critères de jugement | Méthodes statistiques | Analyse |
|---|--|---------|
| Co-critères de jugement principaux | | |
| Taux de pCR (ypT0/Tis ypN0) évalué par le pathologiste local | – La différence entre les traitements était estimée selon la méthode stratifiée* de Miettinen and Nurminen's** | ITT |
| SSE évaluée par l'investigateur | <ul style="list-style-type: none"> – La différence entre les traitements était estimée selon le test de log-rank stratifié* – L'estimation du HR était effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox à risques proportionnels selon la méthode d'Efron (Efron's method of tie handling) – Les taux d'événements étaient estimés en fonction du temps selon la méthode de Kaplan-Meier | ITT |
| Critère de jugement secondaire hiérarchisé | | |
| SG | <ul style="list-style-type: none"> – La différence entre les traitements était estimée selon le test de log-rank stratifié* – L'estimation du HR était effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox à risques proportionnels selon la méthode d'Efron (Efron's method of tie handling) – Les taux d'événements étaient estimés en fonction du temps selon la méthode de Kaplan-Meier | ITT |

ITT : Intention to treat ; pCR : Réponse histologique complète ; SG : Survie globale ; SSE : Survie sans événement.

*: Les facteurs de stratification étaient identiques à ceux de la randomisation, **: Méthode de Miettinen and Nurminen avec strates pondérées par la taille de l'échantillon.

Règles de censures

Pour l'évaluation de la SSE, les règles de censures suivantes étaient appliquées pour l'analyse principale et l'analyse de sensibilité :

| Situation | Analyse principale | Analyse de sensibilité |
|---|--|--|
| Progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive ou récidive ou 2ème tumeur maligne primitive ou décès documenté après ≤ 1 évaluation manquée de la maladie et avant un nouveau traitement anti-cancéreux, le cas échéant | En progression à la date de la progression documentée ou de la récidive ou de la 2ème tumeur maligne primitive ou du décès | |
| Progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive ou récidive ou 2ème tumeur maligne primitive ou décès documenté immédiatement après ≥ 2 évaluations manquées de la maladie ou après un nouveau traitement anti-cancéreux, le cas échéant | En progression à la date de la progression documentée ou de la récidive ou de la 2ème tumeur maligne primitive ou du décès | Patients censurés à la date de la dernière évaluation de la maladie précédant les ≥ 2 évaluations manquées de la maladie et le nouveau traitement anti-cancéreux, le cas échéant |
| Pas de progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, ou de récidive ou de 2ème tumeur maligne primitive ou de décès ; et pas de nouveau traitement anti-cancéreux initié | Patients censurés à la dernière évaluation de la maladie | |

Pas de progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, ou de récurrence ou de 2ème tumeur maligne primitive ou de décès ; et initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux

Patients censurés à la dernière évaluation de la maladie

Patients censurés à la dernière évaluation de la maladie avant le nouveau traitement anti-cancéreux

Pour l'évaluation de la SG, les patients sans décès documenté au moment de l'analyse étaient censurés à la date du dernier suivi.

Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer la robustesse du critère SSE :

- Analyse de sensibilité n°1 : Règles de censures différentes (cf. tableau précédent) ;
- Analyse de sensibilité n°2 : Identique à l'analyse principale sauf pour les nouveaux traitements anticancéreux pour une maladie métastatique qui étaient comptés comme un événement ;
- Analyse de sensibilité n°3 : Identique à l'analyse principale sauf pour les marges positives lors de la dernière chirurgie non comptées comme un événement ;
- Analyse de sensibilité n°4 : Identique à l'analyse principale sauf pour les marges positives lors de la dernière chirurgie et les 2nd cancers non comptés comme un événement ;
- Analyse de sensibilité n°5 : Identique à l'analyse principale sauf pour les 2nd cancers du sein comptés comme un événement.

Analyses en sous-groupes

Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été effectuées sur les critères d'efficacité dans la population globale pour estimer la cohérence de l'effet du traitement en fonction des variables suivantes :

- Statut ganglionnaire : positif vs. négatif ;
- Taille de la tumeur : T1/T2 vs. T3/T4 ;
- Choix de la fréquence d'administration du carboplatine : Q3W vs. QW ;
- Statut PD-L1 (s'appliquant à tous les patients atteints de CSTN localement avancé) : CPS ≥ 1 vs. CPS < 1 ; CPS ≥ 10 vs. CPS < 10 ; CPS ≥ 20 vs. CPS < 20 ;
- Statut de la ménopause (pour les femmes uniquement) : pré vs. post-ménopause) ;
- Age : < 65 ans vs. ≥ 65 ans ;
- Région géographique : Europe/Israël/ Amérique du nord/Australie vs. Asie. vs. reste du monde ;
- Origine ethnique : hispanique vs. non hispanique ;
- Statut ECOG : 0 vs 1 ;
- Statut HER2 : IHC 2+ (mais FISH-) vs. IHC 0-1+ ;
- Lactate déshydrogénase (LDH) : $>$ limite supérieure de la normale (LSN) vs. \leq LSN.

Gestion de la multiplicité des tests

Les analyses de l'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant par rapport à une chimiothérapie néoadjuvante ont été réalisées

séquentiellement selon le principe de l'analyse en ITT avec un contrôle du risque alpha. Au total 3 hypothèses ont été testées.

Hypothèses principales pour la pCR et la SSE (co-critères principaux)

Hypothèse H1 : la pCR est supérieure avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à celle avec la chimiothérapie seule

Hypothèse H2 : la SSE est supérieure avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie suivi de pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie seule

Hypothèse secondaire pour la SG (critère clé secondaire)

Hypothèse H3 : la SG est supérieure avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie suivi de pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie seule.

Contrôle du risque alpha (analyse séquentielle)

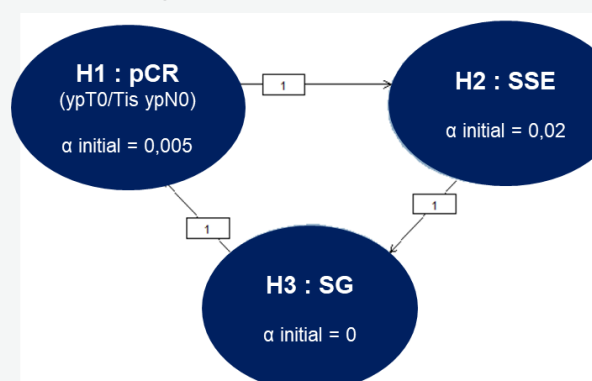
L'erreur globale de type I était strictement contrôlée à 0,025 en unilatéral avec les allocations initiales suivantes selon les hypothèses testées :

- 0,005 pour la pCR (H1)
- 0,02 pour la SSE (H2)
- 0 pour la SG (H3)

L'étude était considérée positive si les résultats de pCR ou de SSE étaient statistiquement significatifs au cours d'une AI ou de l'AF sous contrôle de la multiplicité.

La réallocation de l'erreur de type I était autorisée en cas de rejet de l'hypothèse nulle et a utilisé l'approche graphique de Mauer et Bretz²⁵.

La stratégie d'allocation et de réallocation du risque alpha aux autres hypothèses selon la séquence de test est décrite dans la figure ci-après.



SSE : Survie sans événement ; pCR : réponse histologique complète ; SG : Survie globale.

En cas de rejet de l'hypothèse nulle pour le test de la pCR (H1), le risque α de 0,005 était réattribué au test de la SSE (H2). Ainsi la SSE pouvait être testée à un risque α de 0,02 ou de 0,025. En cas de rejet de l'hypothèse nulle pour le test de la SSE (H2), le risque α alloué pour le test de la SSE était réalloué au test de la SG (H3). Ainsi, la SG pouvait être testée à un risque α de 0,02 (en cas de rejet de l'hypothèse nulle pour le test de la SSE mais pas de celle du test de la pCR) ou de 0,025 (en cas de rejet de l'hypothèse nulle du test de la pCR et de la SSE). La SG

ne pouvait être testée qu'en cas de rejet de l'hypothèse nulle de la SSE. Si les résultats de SSE étaient positifs au cours d'une AI mais pas les résultats de SG, la SG pouvait continuer à être suivie.

Analyses intermédiaires

Huit analyses de l'efficacité étaient prévues au protocole incluant sept analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale (AF). Les objectifs des AI et de l'AF ainsi que les critères nécessaires pour conduire les analyses et le délai estimé après le 1er patient randomisé sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Analyse | Critères pour conduire l'analyse* | Délai estimé après le 1er patient randomisé | Objectif de l'analyse |
|------------|---|---|------------------------------|
| A11 | <ul style="list-style-type: none"> recrutement terminé au moins 500 patients ayant terminé leur chirurgie après ~6 mois de traitement néoadjuvant | ~18 mois | AI de la pCR (ypT0/Tis ypN0) |
| A12 | ~24 mois après la randomisation du 1er patient (~93 événements de SSE) | ~24 mois | AI de la SSE |
| | ~1 000 patients* ayant terminé leur chirurgie après ~6 mois de traitement néoadjuvant** | | AF de la pCR (ypT0/Tis ypN0) |
| A13 | ~36 mois après la randomisation du 1er patient (~154 événements de SSE) | ~36 mois | AI de la SSE |
| A14 | ~48 mois après la randomisation du 1er patient (~201 événements de SSE) | ~48 mois | AI de la SSE |
| A15 | ~60 mois après la randomisation du 1er patient (~239 événements de SSE) | ~60 mois | AI de la SSE |
| A16 | ~72 mois après la randomisation du 1er patient (~270 événements de SSE) | ~72 mois | AI de la SSE |
| A17 | ~84 mois après la randomisation du 1er patient (~294 événements de SSE) | ~84 mois | AI de la SSE |
| AF | ~327 événements de SSE observés | ~102 mois | AF de la SSE |

* la conduite des AI de la SSE était déterminée selon un calendrier (annuellement après les 2 premières années). L'AF de la SSE était basée sur un nombre d'événements ** : Si plus de 1 000 patients avaient des données de chirurgie à l'A12, les résultats de pCR de patients supplémentaires pouvaient être inclus dans l'analyse.
AF : analyse finale ; AI : Analyse intermédiaire ; pCR : Réponse histologique complète ; SSE : Survie sans événement.

Source : Tableau 12 du protocole de l'étude KEYNOTE-522.

Les résultats des AI étaient revus par un comité de surveillance des données (Data Monitoring Committee DMC) externe. En cas de rejet de l'hypothèse nulle pour la SSE avant l'AF, le DMC externe pouvait recommander l'arrêt prématuré de l'étude pour l'efficacité.

| | |
|--|---|
| Principaux amendements au protocole | <p>Le protocole initial a fait l'objet de 4 amendements. Les principaux amendements sont détaillés ci-dessous :</p> <p>Amendement n°1 au protocole (16/12/2016) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Clarification sur les recommandations de modification de dose pour le paclitaxel et le carboplatine ; – Mention obligatoire de la notion de surdosage pour le pembrolizumab. <p>Amendement n°2 au protocole (01/05/2018) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ajustement de la date prévue pour l'AI1 pour qu'elle soit effectuée après qu'au moins 500 patients aient terminé leur chirurgie ; – Ajout d'une seconde AI (AI2) pour la pCR ; – Augmentation de la taille de l'échantillon d'~855 à ~1 150 patients sur la base d'une révision de l'hypothèse pour le taux de SSE à 36 mois dans le bras contrôle. <p>Amendement n°3 au protocole (17/10/2018) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ajout d'une analyse de la SSE à l'IA2 et ajustement en conséquence de la date prévue pour l'AI2 (à ~ 24 mois après la randomisation du 1er patient). Cette révision permet un suivi minimum ~6 mois et un suivi maximum ~24 mois des patients, correspondant à la période au cours de laquelle le risque de récurrence est le plus important dans le sous-type triple négatif. <p>Amendement n°4 au protocole (26/02/2020) :</p> <p>Le protocole sous la version 3 ne précisait pas que si une AI se faisait après un nombre d'événements différent de ce qui était attendu, alors il fallait réajuster toute la séquence des AI ultérieures. L'amendement 4 précise cette information dans la section sur la multiplicité des tests pour la SSE.</p> |
|--|---|

Résultats :

Au total, 1 174 patients ont été randomisés selon un ratio (2:1) :

- 784 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab ;
- 390 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie / placebo.

Les patients inclus étaient essentiellement des femmes (99,9%), de type caucasien (63,5%), d'un âge médian de 49 ans (min-max : 22 – 80), en pré-ménopause (56,1%) et avaient un statut ECOG de 0 (86,8%) ou 1 (13,2%).

Les patients inclus avaient un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence. Comme attendue les patients inclus étaient essentiellement des femmes, assez jeunes, avec une moitié de patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire. Une proportion de 25% des patientes avait une grosse tumeur (T3 ou T4).

Au total, 82,9% des patients avaient une tumeur avec expression positive du PD-L1 (CPS \geq 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients randomisés

| | Groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab (N=784) | Groupe placebo + chimiothérapie / placebo (N=390) | Total (N=1174) |
|-------------------------------|---|---|----------------|
| Femme, n (%) | 783 (99,9) | 390 (100,0) | 1173 (99,9) |
| Age | | | |
| Médian (min-max) | 49,0 (22 - 80) | 48,0 (24 - 79) | 49,0 (22 - 80) |
| < 65 ans, n (%) | 700 (89,3) | 342 (87,7) | 1 042 (88,8) |
| ≥ 65 ans, n (%) | 84 (10,7) | 48 (12,3) | 132 (11,2) |
| Statut ECOG, n (%) | | | |
| 0 | 678 (86,5) | 341 (87,4) | 1,019 (86,8) |
| 1 | 106 (13,5) | 49 (12,6) | 155 (13,2) |
| Statut de la ménopause, n (%) | | | |
| Pré-ménopause | 438 (55,9) | 221 (56,7) | 659 (56,1) |
| Post-ménopause | 345 (44,0) | 169 (43,3) | 514 (43,8) |
| Données manquantes* | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 1 (0,1) |
| Tumeur principale, n (%) | | | |
| T1 | 53 (6,8) | 24 (6,2) | 77 (6,6) |
| T2 | 528 (67,3) | 266 (68,2) | 794 (67,6) |
| T3 | 145 (18,5) | 73 (18,7) | 218 (18,6) |
| T4 | 58 (7,4) | 27 (6,9) | 85 (7,2) |
| Atteinte ganglionnaire, n (%) | | | |
| N0 | 376 (48,0) | 194 (49,7) | 570 (48,6) |
| N1 | 322 (41,1) | 153 (39,2) | 475 (40,5) |
| N2 | 85 (10,8) | 42 (10,8) | 127 (10,8) |
| N3 | 1 (0,1) | 1 (0,3) | 2 (0,2) |
| PD-L1 CPS, n (%) | | | |
| PD-L1 CPS ≥ 1 | 656 (83,7) | 317 (81,3) | 973 (82,9) |
| PD-L1 CPS ≥ 10 | 393 (50,1) | 177 (45,4) | 570 (48,6) |
| PD-L1 CPS ≥ 20 | 247 (31,5) | 121 (31,0) | 368 (31,3) |
| Données manquantes | 0 (0,0) | 4 (1,0) | 4 (0,3) |

Les résultats présentés pour la survie sans événement (SSE) sont ceux de la 4ème analyse intermédiaire (AI) avec une date de gel de base pour l'extraction des données au 22 avril 2021, les résultats de pCR sont ceux de la 1ère AI.

Co-critère de jugement principal 1 : la réponse complète histologique (pCR)

La réponse complète histologique a été de 64,8 % dans le groupe pembrolizumab versus 51,2% dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 13,6% en faveur du pembrolizumab, $p=0,00055$ inférieur au seuil prédéfini de 0,003.

Co-critère de jugement principal 2 : la survie sans événement

A la date de l'AI4, La SSE du groupe pembrolizumab a été démontrée supérieure au groupe placebo (HR = 0,63 (IC95% : [0,48 ; 0,82]), $p=0,0003093$ inférieur au seuil prédéfini de 0,00516941 pour la significativité statistique).

Le taux de SSE à 24 mois a été de 87,8% dans le groupe pembrolizumab vs 81% dans le groupe comparateur.

La lecture des détails des événements montre que le bénéfice semble surtout porté par la diminution du risque de métastase à distance.

L'analyse a été réalisée alors que tous les patients avaient déjà au moins un an de suivi après la fin ou l'interruption de la phase de traitement. La durée de suivi médiane était de 37 mois, la majorité des récurrences survenant dans les 3 ans.

Tableau 2 : Détails des événements de la SSE

| | Groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab (N=784) | Groupe placebo + chimiothérapie placebo (N=390) | Différence % | Total (N=1174) |
|--|---|---|---------------|-------------------|
| Tout événement, n (%) | 123 (15,7) | 93 (23,8) | - 8,1% | 216 (18,4) |
| 2 ^{ème} tumeur maligne primitive | 6 (0,8) | 4 (1,0) | - 0,2% | 10 (0,9) |
| Progression locale de la maladie empêchant la chirurgie | 3 (0,4) | 4 (1,0) | - 0,6% | 7 (0,6) |
| Progression locale de la maladie empêchant la chirurgie définitive | 1 (0,1) | 0 (0,0) | + 0,1% | 1 (0,1) |
| Progression de la maladie à distance | 4 (0,5) | 1 (0,3) | + 0,2% | 5 (0,4) |
| Marges positives lors de la dernière chirurgie | 6 (0,8) | 10 (2,6) | - 1,8% | 16 (1,4) |
| Récidive locale | 28 (3,6) | 17 (4,4) | - 0,8% | 45 (3,8) |
| Récidive à distance | 60 (7,7) | 51 (13,1) | - 5,4% | 111 (9,5) |
| Décès | 15 (1,9) | 6 (1,5) | +0,3% | 21 (1,8) |

Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale :

Lors de l'AI4, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitements (HR = 0,72 IC95% : [0,51 ; 1,02] (données immatures).

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 et EQ-5D. Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude KEYNOTE-522

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du pembrolizumab ou placebo a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab par rapport au groupe placebo + chimiothérapie / placebo (20,1% et 8,0%).

L'incidence des événements indésirables (EI) de grades 3 à 5 a été comparable entre les 2 groupes de traitement (82,4% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab et de 78,7% dans le groupe placebo + pembrolizumab / placebo).

L'incidence des EI graves (EIG) a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab comparée au groupe placebo + chimiothérapie / placebo (43,6% et 28,5% respectivement).

Les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$ des patients quel que soit le groupe) étaient les suivants : neutropénie fébrile (15,1% vs. 12,1%), fièvre (3,7% vs. 0,5%), anémie (2,6% vs. 2,3%), pancytopenie (1,4% vs. 1,0%), pneumonie (0,9% vs. 2,1%), embolie pulmonaire (1,5% vs. 0,5%), neutropénie (1,5% vs. 0,3%), pneumopathie inflammatoire (1,1% vs. 1,0%), sepsis (1,1% vs. 1,0%), lésion rénale aiguë (1,0 vs. 0,3%), insuffisance surrénalienne (1,0 vs. 0,0%), hypophysite (1,0% vs. 0,0%), et infection de la plaie postopératoire (0,4% vs. 1,3%).

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

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 37.0 en date du 18 mai 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|---|
| 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 <ul style="list-style-type: none"> – 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 septembre 2019 au 03 septembre 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.

7.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab), du pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant par rapport à une chimiothérapie néoadjuvante, poursuivi par un placebo adjuvant après la chirurgie dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence, ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-522 de phase III de supériorité, randomisée en double aveugle chez 1 174 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif et à un stade T1c, N1-N2 ou T2, N0-N2 ou T3, N0-N2 ou encore T4a-d, N0-N2 selon la classification TNM, correspondant aux stades précoces à haut risque de récurrence ou à des stades localement avancés.

Au total, 1 174 patients ont été randomisés selon un ratio (2:1) :

- 784 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab ;
- 390 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie / placebo.

Les patients inclus étaient essentiellement des femmes (99,9%), de type caucasien (63,5%), d'un âge médian de 49 ans (min-max : 22 – 80), en pré-ménopause (56,1%) et avaient un statut ECOG de 0 (86,8%) ou 1 (13,2%).

Les patients inclus avaient un cancer du sein triple négatif non métastatique, soit de plus de 2 cm, (stade > T1) soit avec atteinte ganglionnaire N1- N2. Comme attendue les patients inclus étaient essentiellement des femmes, assez jeunes, avec une moitié de patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire. Une proportion de 25% des patientes avait une grosse tumeur (T3 ou T4).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

La réponse complète histologique (co-critère de jugement principal) a été de 64,8 % dans le groupe pembrolizumab versus 51,2% dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 13,6% en faveur du pembrolizumab, $p=0,00055$ inférieur au seuil prédéfini de 0,003.

Une supériorité du pembrolizumab par rapport au placebo a été démontrée sur la survie sans événement (co-critère de jugement principal) avec un HR de 0,63 (IC95% : [0,48 ; 0,82]) ($p=0,0003093$ inférieur au seuil prédéfini de 0,00516941 pour la significativité statistique).

Le taux de survie sans événement à 24 mois a été de 87,8% dans le groupe pembrolizumab vs 81% dans le groupe comparateur.

La lecture des détails des événements montre que le bénéfice semble surtout porté par la diminution du risque de métastase à distance.

Lors de la 4^{ème} analyse intermédiaire, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitements sur la survie globale (HR = 0,72 IC95% : [0,51 ; 1,02] ; données immatures).

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

L'incidence des événements indésirables (EI) de grades 3 à 5 a été comparable entre les 2 groupes de traitement (82,4% dans le groupe pembrolizumab et de 78,7% dans le groupe comparateur).

L'incidence des EI graves (EIG) a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab comparée au groupe placebo + chimiothérapie / placebo (43,6% et 28,5% respectivement).

→ Discussion

Au total, l'examen des données de l'étude KEYNOTE 522 permet de souligner les points suivants :

- l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant a démontré sa supériorité dans une étude randomisée en termes de réponse complète histologique (64,8% dans le groupe pembrolizumab versus 51,2% dans le groupe placebo) et de survie sans événement (co-critère de jugement principal) avec un HR de 0,63 (IC95% : [0,48 ; 0,82]).
- les données de survie globale sont immatures
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire sans contrôle du risque alpha) ne permet pas de tirer de conclusion sur ce critère.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbidité. L'impact sur la mortalité ou la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.5 Programme d'études

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

Le laboratoire ne mentionne pas d'étude en cours ou à venir dans l'indication concernée par cette évaluation.

Par ailleurs, Un recueil de données en vie réelle est en cours dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA dans indication.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

En raison de l'agressivité du sous-type triple négatif du cancer du sein, l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée depuis plus de 10 ans chez les patientes avec une tumeur de taille importante (> 2 cm dans les recommandations en vigueur^{14, 15}) et/ou avec une atteinte ganglionnaire. L'objectif du traitement au stade opérable est de limiter l'évolution de la maladie le plus tôt possible, avant même la chirurgie, en réduisant la taille de la tumeur avant l'opération et en améliorant le taux de réponse histologique complète, afin de maximiser les chances de guérison et d'éviter la récurrence ou l'apparition de métastases. Les protocoles de chimiothérapie associent un taxane (le plus souvent le paclitaxel), et une anthracycline (doxorubicine ou epirubicine + cyclophosphamide) utilisés de façon séquentielle. Les associations de chimiothérapie sans anthracycline semblent inférieures dans les tumeurs de type triple négatif¹⁶. L'ajout du carboplatine aux schémas de chimiothérapie par doxorubicine et taxanes a démontré une amélioration de la probabilité de réponse complète dans les tumeurs de type triple négatif.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie en néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant est le traitement à privilégier dans le cancer du sein triple négatif au stade localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

14 Burstein, H.J., et al., Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol, 2021.

15 Cardoso, F., et al., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol, 2019. 30(8): p. 1194-1220.

16 Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol 2017; 35(23): 2647–2655.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein triple négatif est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables 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 :

- 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 d'un effet sur la réponse complète histologique et de la survie sans événement,
- de l'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale (données immatures) ou en qualité de vie (évaluation exploratoire),
- 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) est important dans la nouvelle 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 cette nouvelle indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte une démonstration dans une étude randomisée en double aveugle :

- d'une supériorité du pembrolizumab sur les co- critères principaux : réponse histologique complète (64,8% dans le groupe pembrolizumab versus 51,2% dans le groupe placebo) et survie sans événement avec un HR de 0,63 (IC95% : [0,48 ; 0,82]),
- de l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'immaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé) ou sur la qualité de vie (critère exploratoire),
- de l'incidence des événements indésirables graves (EIG) plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab comparée au groupe placebo + chimiothérapie / placebo (43,6% et 28,5% respectivement),

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement néoadjuvant puis

adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

9.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints d'un CSTN localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Selon la classification UICC, il s'agit des patients de stade II et III, correspondant aux stades T1c, N1-N2, ou T2-3, N0-N2 ou T4a-d, N0-N2.

Selon les derniers chiffres de l'INCa, l'incidence du cancer du sein en France est estimée à 58 459 personnes par an en 2018, parmi lesquels, 15% sont des cancers du sein triple négatif¹⁷, soit 8 769 patients.

Au diagnostic, 90% des patients ont un stade localisé ou localement avancé (correspondant aux stades I, II et III), soit 7 892 patients. Parmi ces patients, 15,9% sont diagnostiqués à un stade I (n=1 255), 59,4% à un stade II (n=4 688) et 24,7% à un stade III (n=1 949)¹⁸.

En retenant les stades II et III, le nombre de patients avec un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence peut être estimé à 6 637 patients par an.

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette extension d'indication est estimée à 6 640 patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

17 Foulkes, W.D., I.E. Smith, and J.S. Reis-Filho, Triple-negative breast cancer. N Engl J Med, 2010. 363(20): p. 1938-48.

18 Données issues d'une étude de marché réalisée en 2020.

11. Informations administratives et réglementaires

| | |
|---|--|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 24 juin 2022. Date d'examen et d'adoption : 9 novembre 2022. Date d'audition du laboratoire : 14 décembre 2022. |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Oui (Les Triplettes Roses) |
| Expertise externe | Non |
| 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 | MSD FRANCE |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | 17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). 19/05/2022 : Extension d'indication concernée par cette évaluation (en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence). PGR européen |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) |
| Code ATC | L01FF02 pembrolizumab |

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