

Décision n° 2022.0084/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 mars 2022,
Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA, reçue le 14 décembre 2021 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 décembre 2021 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 26 janvier 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 26 janvier 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 22 février 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 mars 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA, dans l'indication « en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence »,

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le cancer du sein triple négatif correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 14 à 16% des cas. Le cancer du sein triple négatif est un cancer agressif avec un caractère prolifératif important.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée en prenant en compte les résultats de supériorité établie par rapport aux alternatives dans une étude de phase III randomisée.
- Dans la mesure où il n'existe pas actuellement de traitement approprié dans cette maladie grave, rare et invalidante, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car il s'agit d'un nouveau mécanisme d'action (immunothérapie) à ce stade de la maladie avec un bénéfice établi notamment en termes de réduction du risque de récurrence et de survenue de métastases (survie sans événement du groupe pembrolizumab 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). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KEYTRUDA 25MG/ML,

Solution à diluer pour perfusion

du laboratoire MSD France

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

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 mars 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****KEYTRUDA 25MG/ML,****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 9 mars 2022**

- **Cancer du sein**
- **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« 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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence. »

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	12
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	12
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	12
5. Conclusions de la Commission	16
6. Recommandation de la Commission	17
7. Informations administratives et réglementaires	18

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans l'indication « 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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès des autorités compétentes.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 21 février 2022.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence. »

3. Posologie et mode d'administration

« 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.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (et jusqu'à la durée maximale du traitement si spécifiée pour une indication). 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. [...]

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à la 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 intervention chirurgicale définitive ou qui présentent une toxicité inacceptable liée à KEYTRUDA en traitement néoadjuvant en association à la chimiothérapie ne doivent pas recevoir KEYTRUDA en monothérapie en traitement adjuvant. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

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 important¹, 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 ;
- 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 et est identifié comme une priorité dans la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030⁴.

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.

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.

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 diagnostic⁴ (vs. 10% pour les cancers du sein HER2+⁵), avec une médiane de survie globale alors courte (environ 14 mois avec la chimiothérapie)⁶.

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Les recommandations européennes^{7, 8} préconisent l'administration d'un traitement néoadjuvant par chimiothérapie séquentielle à base d'anthracycline (doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide) / taxane chez les patients avec une tumeur de plus de 2 cm et/ou une atteinte ganglionnaire en raison de leur risque élevé de récurrence. L'ajout d'un sel de platine (habituellement carboplatine) permettant une augmentation de la réponse histologique complète (pCR) est à considérer. La chimiothérapie néoadjuvante doit être débutée suite à la détermination du stade de la maladie, idéalement dans les 2 à 4 semaines suivant le diagnostic⁹.

Compte-tenu de l'absence d'alternative chez les patients qui n'obtiennent pas de réponse histologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante, un traitement adjuvant par capécitabine est une option thérapeutique ; elle ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

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 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.

⁵ von Minckwitz, G., et al., Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(7): p. 617-628.

⁶ 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

⁷ 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.

⁸ 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.

Sauf exception, la radiothérapie est systématique après une chirurgie conservatrice. En cas de mastectomie, la radiothérapie peut être indiquée en cas de facteur de risque, comme en cas de cancer du sein triple négatif.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents 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.

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique 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			ND	ND	ND	Coll.
FARMORUBICINE (épirubicine) Pfizer	Non	Carcinomes mammaires	ND	ND	ND	
EPIRUBICINE ACCORD (épirubicine)			07/04/2010 (Inscription)	Important	V vs. FARMORUBICINE	Coll

Accord Healthcare						
EPIRUBICINE ARROW (épirubicine) Arrow			11/06/2008 (Inscription)	Important	V vs. FARMORUBICINE	Coll
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			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	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 Accord healthcare France			23/03/2011 (Inscription)			
PACLITAXEL ARROW Arrow génériques			18/03/2009 (Inscription)			

PACLITAXEL HOSPIRA Pfizer		prolongation du traitement par AC.	20/02/2008 (Inscription)			
PACLITAXEL KABI Fresenius			10/06/2009 (Inscription)			
PACLITAXEL MYLAN Mylan			05/12/2007 (Inscription)			
PACLITAXEL TEVA Teva Santé			20/02/2008 (Inscription)			
PACLITAXEL SANDOZ 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
			18/02/2015 (Inscription)	Insuffisant ⁹	NA	Non

⁹ 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.

		des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.				
DOCETAXEL ACCORD Accord Healthcare France		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) Insuffisant (sans envahissement ganglionnaire)	ASMR V vs. TAXOTERE	Coll (sauf pour les patients sans envahissement ganglionnaire)
DOCETAXEL ARROW Arrow génériques			24/03/2011 (Inscription)			
DOCETAXEL HOSPIRA Pfizer			30/06/2010 (Inscription)			
DOCETAXEL KABI Fresenius Kabi			05/09/2012 (Inscription)			
DOCETAXEL AMRING Amring			27/09/2017 (Inscription)			
Alkylants						
ENDOXAN (cyclophosphamide) Baxter	Non	Traitement adjuvant des adénocarcinomes mammaires.	13/04/2016 (Réinscription)	Important	Sans objet	Sec. Soc et Coll
CYCLOPHOSPHAMID E SANDOZ 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, inflammatoire 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.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

→ Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrences sont les médicaments cités ci-dessus.

→ Conclusion

Compte tenu des résultats modestes de la chimiothérapie seule, il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 21 février 2022 que l'efficacité et la sécurité de KEYTRUDA (pembrolizumab), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce ou dans la sous-indication suivante : « 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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence ».

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence KEYTRUDA (pembrolizumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude de phase III de supériorité, randomisée en double aveugle chez plus de 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 localement avancé, inflammatoire ou précoce à haut risque de récurrence.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule sur les deux co-critères de jugement principaux réponse histologique complète (pCR) et la survie sans événement (SSE).

Le comparateur choisi dans l'étude était une chimiothérapie néoadjuvante séquentielle (paclitaxel + carboplatine / doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide) pendant 24 semaines associé à un placebo qui était poursuivi après la chirurgie.

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).

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 52,2% dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 13,6% en faveur du pembrolizumab, $p=0,00055$.

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).

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.

4.5.2.2 Tolérance

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%).

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement du pembrolizumab (KEYTRUDA) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'AP repose déjà sur une étude de phase III comparative. Aucune autre étude n'est prévue dans cette indication.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- De la nouvelle modalité de prise en charge constituée par KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication visée ;
- De la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule : la réponse complète histologique a été de 64,8 % dans le groupe pembrolizumab versus 52,2% dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 13,6% en faveur du pembrolizumab, $p=0,00055$. Par ailleurs la survie sans événement (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.
- du profil de tolérance connu du pembrolizumab ;
- et d'un plan de développement adapté.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, KEYTRUDA (pembrolizumab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Le cancer du sein triple négatif correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 14 à 16% des cas. Le cancer du sein triple négatif est un cancer agressif avec un caractère prolifératif important.
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée en prenant en compte les résultats de supériorité établie par rapport aux alternatives dans une étude de phase III randomisée.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée du fait du risque de rechute plus élevé chez les patients qui n'ont pas reçu ce traitement. Par conséquent, une perte de chance ne peut être écartée dans ce contexte.
- KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car c'est un nouveau mécanisme d'action (immunothérapie) à ce stade de la maladie avec un bénéfice établi notamment en réduction du risque de récurrence et de survenue de métastases (survie sans événement 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). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication : « 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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 23/12/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 21/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 09/03/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite [Les Triplettes])
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KEYTRUDA 25MG/ML, Solution à diluer pour perfusion
Demandeur	MSD FRANCE
Classification ATC	L01XC18

KEYTRUDA 25MG/ML,, 9 mars 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr