

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps monoclonal



Intérêt clinique important dans le cancer urothélial et progrès thérapeutique mineur par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale.

L'essentiel

- KEYTRUDA a l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes ayant un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- Sa supériorité a été établie par rapport à la chimiothérapie: gain absolu de la médiane de survie globale de 2,9 mois en faveur du pembrolizumab.
- Il est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez ces patients en 2^e et 3^e ligne. Cependant KEYTRUDA augmente le risque de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie.

Autres indications*

KEYTRUDA a aussi l'AMM dans le traitement du mélanome métastatique, cancer bronchique, du lymphome de Hodgkin classique (pour plus de précisions, cf. AMM).

Stratégie thérapeutique

- Jusqu'à récemment, seule la vinflunine (JAVLOR) disposait d'une AMM en 2^e ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- Les recommandations européennes (ESMO 2014) proposent, en cas de progression tardive (>12 mois), un nouveau traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas de progression précoce (< 12 mois) : vinflunine, taxane, ou inclusion dans un essai clinique. D'autres recommandations européennes (EAU 2016) et françaises (CCAFU 2016), proposent un traitement par vinflunine ou l'inclusion dans un essai clinique.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2^e et 3^e ligne).
Cependant le risque plus élevé de décès précoce (dans les deux premiers mois de traitement) en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en compte pour la prescription de KEYTRUDA.
La présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours) sont des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce.

Données cliniques

- Une étude de phase III ouverte, randomisée, a comparé le pembrolizumab (n=270) à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine, n=272) chez 542 patients ayant un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- Lors de la 2^e analyse intermédiaire (suivi médian de 14,1 mois), la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab et de 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 2,9 mois en faveur du pembrolizumab (HR=0,73 IC95% [0,59; 0,91], p = 0,002). L'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes sur la survie sans progression (co-critère de jugement principal).
- Une revue des décès survenus dans les premiers mois de suivi, montre un nombre de décès plus élevé dans le groupe pembrolizumab (43 décès) que dans le groupe chimiothérapie (24 décès) dans les 2 premiers mois. La présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours) ont été identifiés, à ce jour, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce.
- Le profil de tolérance est apparu meilleur sous pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie notamment en termes d'incidence des effets indésirables de grades ≥ 3 (52,3% dans le groupe pembrolizumab et 62,7% dans le groupe chimiothérapie). Les principales toxicités du pembrolizumab notées dans cette étude ont été notamment une hypothyroïdie (6,4% versus 1,2 % sous chimiothérapie), une hyperthyroïdie (3,8% versus 0,4% sous chimiothérapie) et une pneumopathie inflammatoire (3,8% versus 0,4% sous chimiothérapie).

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KEYTRUDA est important
- KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 février 2018 (CT-16530)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »