

Décision n 2022.0509/DP/SEM du 7 septembre 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité KEYTRUDA ;

Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA, reçue le 25 avril 2022 ;

Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;

Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 5 mai et 7 juin 2022 au demandeur ;

Vu les éléments reçus les 18 mai et 10 juin 2022 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 juin 2022 au demandeur ;

Vu la décision de délégation n°2022.0276 du 21 juillet 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 août 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA, dans l'indication « 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 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante. Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes. La survie à 5 ans, tous stades confondus, est estimé à 63 %. Selon les sources bibliographiques, entre 15 et 61 % des patientes présenteront une maladie persistante (c'est-à-dire qui n'a pas répondu aux traitements précédents) ou en rechute dans les 2 ans suivants un premier traitement, le risque augmentant avec le stade de la maladie. Le pronostic de ces patientes est sombre, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 %.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée en raison de l'efficacité de l'association mise en évidence dans l'étude pivotale de phase III KEYNOTE-826.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard de l'absence de traitement approprié et de la gravité de la maladie.

- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue. Ce médicament comble un besoin médical partiellement couvert et dispose d'un plan de développement adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, 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 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
1 flacon en verre de 4 mL**

du laboratoire MSD

dans l'indication « en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, 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 ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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 directrice 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 7 septembre 2022.

La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****pembrolizumab
KEYTRUDA 25 mg/mL****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022**

1

- Cancer du col de l'utérus
- 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 : « en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, 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 ».

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication(s)	3
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	8
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5. Conclusions de la Commission	13
6. Recommandation de la Commission	13
7. Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab), 25 mg/ mL, solution à diluer pour perfusion dans l'indication « en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

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.

Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) (extension d'indication) dans cette indication le 24 mars 2022.

Le *combined positive score* (CPS) évalue l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales et les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages).

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 tête et cou, le cancer colorectal et le lymphome de Hodgkin, le cancer de l'œsophage et le cancer de l'endomètre.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

2. Indications

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

« 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 ».

Le périmètre de l'indication sollicitée est identique à l'indication validée par l'AMM.

➔ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

KEYTRUDA (pembrolizumab) a déjà l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans de nombreux cancers¹ :

- Mélanome
- Cancer bronchique non à petites cellules
- Lymphome de Hodgkin classique
- Carcinome urothélial
- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- Carcinome à cellules rénales
- Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)
- Cancer de l'œsophage
- Cancer du sein triple négatif
- Cancer de l'endomètre

¹ EMA. Résumé des caractéristiques du produit de KEYTRUDA (pembrolizumab) mis à jour le 29/06/2022.

3. Posologie et mode d'administration

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

Test PD-L1

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

[...]

Posologie

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

[...]

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.

[...]

Suspension ou arrêt définitif du traitement

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 (cf rubrique 4.4 du RCP).

[...]

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

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

[...]

Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la carte de signalement patient et avoir été informés des risques de KEYTRUDA (voir également la notice).

[...]

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

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

Selon Santé Publique France (SPF), 3 000 cas de cancers invasifs du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année, et 1 100 patientes en décèdent ; trois quarts des cas et la moitié des décès se produisent chez des femmes âgées de 25-64 ans².

Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 604 000 nouveaux cas en 2020³. La survie à 5 ans, tous stades confondus, est estimé à 63 %⁴.

La majorité des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes (85 % des cas) et se développe au niveau de l'exocol. La cause est principalement virale avec plus de 95 % des cas attribués au papillomavirus humain (HPV).

Il est considéré comme un « cancer évitable » grâce à deux interventions complémentaires que sont la vaccination contre le HPV (prévention primaire) et le dépistage (prévention secondaire) des lésions précancéreuses⁵.

Selon les sources bibliographiques⁶, entre 15 et 61 % des patientes présenteront une maladie persistante (c'est-à-dire qui n'a pas répondu aux traitements précédents) ou en rechute dans les 2 ans suivants un premier traitement, le risque augmentant avec le stade de la maladie. Le pronostic de ces patientes est sombre, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 %⁷.

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

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La classification FIGO (fédération internationale de gynécologie-obstétrique) classe les cancers du col de l'utérus en 4 stades, allant du cancer localisé (stade I) au cancer étendu (stade IV), et des sous-classifications alphabétiques selon la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, du vagin, de la vessie et la présence de métastases⁸.

La prise en charge thérapeutique est fonction du stade de la maladie, de l'état général de la patiente, des comorbidités associées et des facteurs pronostiques.

Aux stades localisé ou localement avancé, les traitements à visée curative sont la chirurgie ainsi que la radiothérapie. Une radiochimiothérapie est envisagée en traitement adjuvant chez des patientes

² SPF. Cancer du col de l'utérus. Mis à jour le 24/01/2022. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>

³ OMS. Cancer du col de l'utérus. Mis à jour le 22/02/2022. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

⁴ InCA. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Col du l'utérus. Septembre 2020.

⁵ InCA. Les cancers invasifs du col utérin en 10 points clés. Juillet 2021.

⁶ Elit L. et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol.* 2010;17:65-69.

⁷ Chao X. et al. Selection of Treatment Regimens for Recurrent Cervical Cancer. *Frontiers in oncology* Vol 11. Février 2021.

⁸ Marth C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28, iv72-83. 2017

ayant des facteurs de risque importants (comme une marge chirurgicale étroite ou un envahissement ganglionnaire)⁸.

Aux stades de cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, la prise en charge est fondée sur la chimiothérapie palliative où l'objectif est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie. **Le traitement recommandé en première ligne par l'ESMO *European Society for Medical Oncology* (2017) et le NCCN *National Comprehensive Cancer Network* (2022) est l'association cisplatine (ou carboplatine en cas de fonction rénale altérée), paclitaxel et bevacizumab^{8,9}.**

L'utilisation du topotécan (HYCAMTIN) à la place du sel de platine est envisagée lorsque le patient n'est pas éligible à la cisplatine ou la carboplatine (recommandation 2A du NCCN).

Dans son avis du 6 juillet 2016¹⁰, la Commission a octroyé à AVASTIN (bevacizumab) un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas d'inéligibilité au sel de platine) sur la base d'une étude de phase III randomisée à 4 bras ayant montré un gain en survie globale de 3,9 mois (médiane de 16,8 mois versus 12,9 mois).

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

⁹ NCCN. Cervical cancer Guidelines. Version 1.2022, 26/10/2021

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité AVASTIN (bevacizumab). 06/07/2016.

4.2.2.1 Médicaments

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
AVASTIN (be- vacizumab) ROCHE	Oui	En association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.	06/07/2016	Important	ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas d'inéligibilité aux sels de platine)	Oui
Génériques à base de cis- platine	Non	Tumeurs du col de l'utérus Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.	2010, 2014 selon le gé- nérique	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
HYCAMTIN (topotécan) et ses géné- riques NOVARTIS PHARMA	Non	Topotécan en association au cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association.	09/05/2007	Important	ASMR mineure (niveau IV) par rapport au cisplatine seul dans le cadre du traitement des patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou en stade métastatique (stade IV-B).	Oui

Bien que le paclitaxel (TAXOL) et la carboplatine n'aient pas l'AMM dans le cancer du col de l'utérus, les recommandations^{8,9} les préconisent dans cette situation comme traitement standard, respectivement en association au cisplatine, ou à la place de la cisplatine en cas de fonction rénale altérée.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à KEYTRUDA (pembrolizumab) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Le traitement standard des patientes atteintes d'un cancer de l'utérus cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 est constitué de l'association cisplatine (ou carboplatine en cas de fonction rénale altérée), paclitaxel et bevacizumab.

Cette association constituait le groupe contrôle dans l'étude pivotale de phase III KEYNOTE-826. Une différence statistiquement significative sur la survie sans progression et la survie globale a été mise en évidence en faveur de l'ajout du pembrolizumab à cette combinaison de traitements.

→ Conclusion

Compte-tenu d'une démonstration de supériorité de l'ajout de KEYTRUDA (pembrolizumab) à l'association à base de sel de platine, paclitaxel et bevacizumab, par rapport à cette association seule administrée seule, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation 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

KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge, en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude pivotale de phase III (KEYNOTE-826), randomisée, en double-aveugle versus chimiothérapie (sel de platine et paclitaxel) ± bevacizumab, chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.

4.5.2.1 Efficacité

L'objectif principal de l'étude KEYNOTE-826 était de démontrer la supériorité de pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de platine avec ou sans bevacizumab, par rapport à la chimiothérapie seule avec ou sans bevacizumab en termes d'efficacité et de tolérance, dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.

→ Méthodologie

La randomisation (ratio 1 :1) était stratifiée selon si la maladie était métastatique au diagnostic, le niveau du score CPS (< 1 versus < 10 versus ≥ 10) et l'utilisation ou non du bevacizumab au choix de l'investigateur.

La randomisation de la première patiente a eu lieu en novembre 2018.

Deux critères de jugement principaux ont été choisis : la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). D'autres critères de jugement secondaires exploratoires ont été analysés (dont la qualité de vie), mais les résultats ne seront pas présentés.

Trois populations d'analyse en intention de traiter (ITT) ont été constituées :

- La population totale incluant toutes les patientes randomisées ;
- **La population CPS ≥1** incluant les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (**population de l'AMM**) ;
- La population CPS ≥10 incluant les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.

Le test utilisé pour évaluer la différence entre les 2 groupes de traitement était celui de Log-rank stratifié. Les HR étaient analysés selon le modèle de Cox stratifié.

Le contrôle du risque alpha a été réalisé selon une procédure de conservation/consommation du risque alpha tenant compte des hypothèses multiples à tester, qui sont hiérarchisées (hypothèses sur la SSP dans les 3 populations, puis hypothèses sur la SG testées).

Il est à noter que le plan statistique initial prévoyait une première analyse intermédiaire 22 mois après la randomisation et après environ 370 événements de progression ou de décès. En pratique, elle a été réalisée plus tardivement à environ 32 mois, et après 350 événements. Plusieurs amendements au protocole sont intervenus en cours d'étude. L'un d'entre eux (amendement N°7) a changé la première analyse intermédiaire (cut-off au 03 mai 2021) en analyse finale.

→ Effectifs

Au total, 617 patientes ont été randomisées dans l'étude :

- 308 patientes dans le groupe pembrolizumab (associé à cisplatine ou carboplatine + paclitaxel ± bevacizumab) ;
- 309 patientes dans le groupe placebo (cisplatine ou carboplatine + paclitaxel ± bevacizumab)

Le bevacizumab était associé à la chimiothérapie chez 389 patientes (63,0 %).

Il est à noter que la levée du double-aveugle a été réalisée pour 84 patientes, la principale raison étant la progression de la maladie.

Des déviations importantes au protocole ont été relevées pour 39 patientes (6,3 %), et pour 14 d'entre elles (2,3 %), ces déviations ont été considérées comme cliniquement importantes : les raisons principales étaient le non-respect des critères d'inclusion/non inclusion (n=6), et administration d'un traitement de l'étude dont les conditions de stockage ont été jugées inadéquates (n=6).

La population AMM (score CPS ≥ 1) représentait 88,8 % de la population ITT. L'âge médian des patientes était de 51 ans. Au diagnostic, un tiers environ des patientes était au stade II, et un tiers au stade IV B. Plus de la moitié des patientes avait un cancer du col de l'utérus persistant récidivant avec des métastases à distance (respectivement 62,3 % et 56,7 % dans le groupe pembrolizumab et placebo). Environ 40 % des patientes avaient reçu comme traitement antérieur une radio-chimiothérapie seule, et environ 20 % aucun traitement.

➔ Résultats

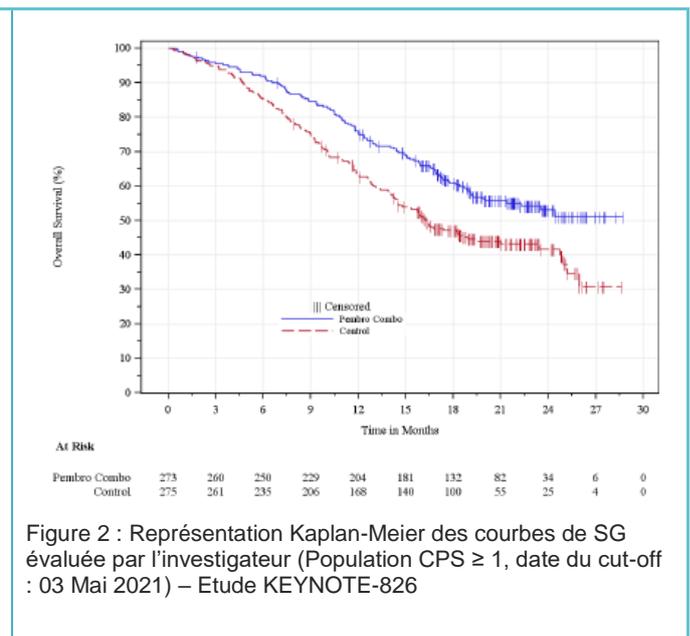
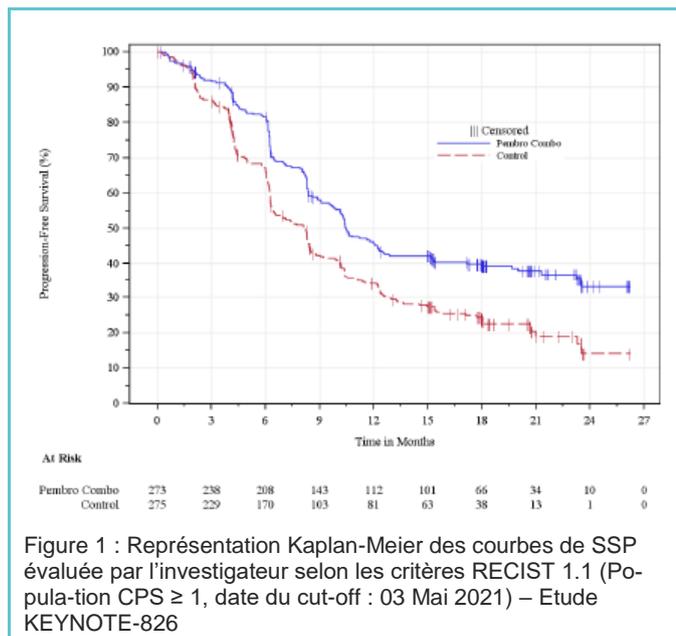
A la date du 03 mai 2021, le suivi médian a été de 18,2 mois (0,5 - 29,4 mois) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab et de 16,3 mois (0,3 – 29,2 mois) dans le groupe placebo + chimiothérapie ± bevacizumab.

La **survie sans progression (SSP)** a été évaluée par l'investigateur (critères RECIST v1.1) dans les trois populations ITT suivantes : CPS ≥ 1 , population globale et CPS ≥ 10 . Une différence significative en faveur de l'ajout du pembrolizumab a été mise en évidence dans ces 3 populations.

Dans la population d'AMM c'est-à-dire avec un score CPS ≥ 1 , la médiane de SSP a été de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab (IC95% : [9,7 ; 12,3]) et de 8,2 mois dans le groupe placebo (IC95% : [6,3 ; 8,5]), soit un gain de 2,2 mois ; HR = 0,62 ; IC95% : [0,50 ; 0,77].

La **survie globale (SG)** a été évaluée par l'investigateur dans les trois populations ITT suivantes : CPS ≥ 1 , population globale et CPS ≥ 10 . Une différence significative en faveur du pembrolizumab a été mise en évidence dans ces 3 populations.

Dans la population d'AMM c'est-à-dire avec un score CPS ≥ 1 , la médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe pembrolizumab, et était de 16,3 mois dans le groupe placebo (IC95% : [14,5 ; 19,4]) ; HR = 0,64 ([0,50 ; 0,81].



Les deux analyses de sensibilité réalisées dans les différentes populations (modification des règles de censure) ont confirmé la différence significative mise en évidence dans l'analyse principale.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées. Les résultats ne seront pas présentés du fait de leur caractère exploratoire.

Concernant les résultats sur la qualité de vie, bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

4.5.2.2 Tolérance

→ Etude KEYNOTE-826

A la date du cut-off du 03 Mai 2021, la durée médiane d'exposition au traitement était de 10 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab, et de 7,7 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie ± bevacizumab.

La population de tolérance était constituée respectivement de 307 et 309 patientes (ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysés selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ($\geq 30\%$ des patientes) dans les 2 groupes de traitement étaient l'anémie (61,2% et 53,4%), l'alopecie (56,4% et 57,9%) et les nausées (39,7% et 43,7%).

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été respectivement de 81,8 % et de 75,1 %, et celle des EI grave de 49,8 % et de 42,4 %.

L'incidence des EI ayant conduit à un arrêt d'un des traitements de l'étude a été de 37,5% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab et de 26,5% dans le groupe chimiothérapie ± bevacizumab. L'arrêt de l'ensemble des traitements a concerné respectivement 5,9 % et 4,9 % des patientes.

Parmi les 14 décès du groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab, 2 (0,7 %) étaient considérés comme liés au traitement (perforation intestinale et encéphalite auto-immune).

Parmi les 14 décès du groupe placebo + chimiothérapie ± bevacizumab, 4 (1,3 %) étaient considérés comme liés au traitement (pneumopathie infectieuse, embolie, perforation du gros intestin et fistule du tractus génital féminin).

→ Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 36.0 en date du 12 avril 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

	– 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

4.5.3 Plan de développement

Sans objet.

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce :

- les données issues de l'étude pivotale de phase III (KEYNOTE-826), en double-aveugle, contrôlée versus placebo + chimiothérapie ± bevacizumab, groupe comparateur pertinent selon les recommandations actuelles de prise en charge, menée chez 617 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique ;
- la supériorité démontrée de l'ajout de KEYTRUDA (pembrolizumab) à la fois en termes de survie sans progression (gain de 2,2 mois) et de survie globale (médiane non atteinte *versus* 16,3 mois) ;
- les données confirmant le profil de tolérance déjà connu de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) ;
- le besoin partiellement couvert ;
- le plan de développement adapté qui a permis de positionner la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) en 1^{ère} ligne de traitement en cas de cancer de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, en association avec un sel de platine, paclitaxel et bevacizumab.

et malgré :

- un effet retardé du pembrolizumab avec une superposition des courbes avant 3 mois concernant la survie sans progression ;
- la posologie du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-826 qui a été de 200 mg toutes les 3 semaines (jusqu'à 35 cycles). L'autre posologie validée par l'AMM de 400 mg toutes les 6 semaines n'a pas été évaluée cliniquement dans cette étude ;
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire sans contrôle du risque alpha) et l'absence d'impact documenté sur le parcours de soins des patientes.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

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 et invalidante
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une différence statistiquement significative sur la survie sans progression et la survie globale a été mise en évidence en faveur de l'ajout du pembrolizumab à la combinaison de traitements (cisplatine, paclitaxel, bevacizumab), groupe contrôle dans l'étude pivotale de phase III KEYNOTE-826.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié
- KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :
 - il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue ;
 - le médicament comble un besoin médical partiellement couvert et il dispose d'un plan de développement adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication «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 ».

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 : 13 juin 2022 Date d'examen et d'adoption : 31 août 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
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
AMM	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) \geq 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</p> <p>27/01/2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS \geq 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>02/05/2017 modifiée le 09/03/2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.</p> <p>24/08/2017 : EI 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.</p> <p>24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI 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) \geq 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>04/09/2018 : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS \geq 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 5 juin 2019).</p> <p>12/12/2018 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.</p> <p>11/03/2019 : EI en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>26/08/2019 : EI en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>14/11/2019 : EI 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 (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.</p> <p>21/01/2021 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).</p> <p>09/03/2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.</p> <p>24/06/2021 : EI en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique (JOG), HER-2 négatif, localement avancé non résécable ou métastatique.</p>

19/10/2021 : EI en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

15/11/2021 : EI en association au lenvatinib, 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.

15/11/2021 : EI en association au lenvatinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

24/01/2022 : EI en monothérapie KEYTRUDA dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

25/04/2022 : EI en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.

25/04/2022 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association ;

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.

PGR européen

Conditions de prescription et de délivrance

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)

Classification ATC

L01XC18 pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/mL, 31 août 2022

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