

Décision n°2023.0037/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 février 2023.

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0182 du 30 mars 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France reçue le 29 novembre 2022 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 8 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 18 décembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 janvier 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 30 mars 2022 à la spécialité KEYTRUDA du MSD France dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 10 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

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 2 février 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

Solution à diluer pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 25 janvier 2023

- Cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne
- Adultes
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication suivante** : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données du PUT-RD	5
4.	Discussion	8
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8

1. Contexte

Nature de la demande	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	pembrolizumab KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6) (UCD : 34008 9419723 2)
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
Historique de l'AAP	Autorisation d'accès précoce post-AMM accordée par le collège de la HAS le 30/03/2022 ¹ dans l'indication : « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique. Le laboratoire revendique un périmètre identique à l'octroi initial de l'accès précoce.
AMM	Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « 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 » le 24 juin 2021. En date du 15 décembre 2021, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication restreinte de l'AMM « [...] adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I de la classification de Siewert (l'indication de la première obtention de l'accès précoce) » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III.
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 maladie du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	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. [...] cf. RCP

¹ HAS. Décision n° 2022.0182/DP/SEM du 30 mars 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA et Avis relatif de la Commission de la Transparence du 23 mars 2022 [AP54]. 2022; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/keytruda_ap54_k_oesophage_decision_et_avis_ct.pdf

² HAS. Avis de la CT du 15 décembre 2021 Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA 25 mg/ml \(pembrolizumab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/haute_autorite_de_sante_-_keytruda_25_mg_ml_(pembrolizumab).pdf)

Classe pharmacothérapeutique	Anticorps monoclonal anti-PD-1
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de validation administrative** : 22 décembre 2022 – Date d'examen et d'adoption : 25 janvier 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

Modifications apportées sur le RCP entre le RCP de la dernière décision d'accès précoce et le nouveau RCP de l'AMM.

Il n'y a pas eu de modification substantielle du RCP depuis la dernière évaluation.

2. Environnement médical

Depuis la décision de la HAS en date du 30/03/2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiquée en accès précoce, a été modifiée.

Les recommandations du TCND³ et de l'ESMO⁴ ont été actualisées et préconisent d'associer, selon l'histologie et l'expression des biomarqueurs, une immunothérapie à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, localement avancé non résécable ou métastatique :

pembrolizumab, en cas de :

- carcinome épidermoïde avec CPS ≥ 10 ;
- adénocarcinome HER-2 négatif (Siewert 1) avec CPS ≥ 10 ;
- adénocarcinome dMMR/MSI ou POLE muté ;

nivolumab, en cas de :

- carcinome épidermoïde avec TPS $\geq 1\%$;
- adénocarcinome HER-2 négatif avec CPS ≥ 5 .

Dans les autres situations, la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (associée au trastuzumab en cas d'adénocarcinome HER-2 positif) demeure le traitement de référence.

³ TNCD. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique 2022; Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-01-cancer_oesophage_et_jog_25-07-2022.pdf

⁴ Obermannová, R., et al., Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2022. 33(10): p. 992-1004.

3. Synthèse des données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT en date du 30/03/2022¹.

3.2 Données du PUT-RD

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 07/04/2022 au 14/09/2022.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de KEYTRUDA peut être estimée à 1 875 nouveaux cas par an.
Nombre de patients	203
— la fiche de demande d'accès a été complétée	
— la fiche d'initiation a été complétée	174
— au moins une fiche de suivi a été complétée	/
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Concernant la durée médiane/moyenne d'exposition au traitement, cette donnée n'a pas été fournie par la firme.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	Pas d'information sur le nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse. Une fiche d'arrêt a été complétée pour 10 patients.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, l'analyse des caractéristiques générales et médicales des patients porte sur un total de 174 patients pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été accordée.

Caractéristiques générales des patients

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- La majorité des patients étaient des hommes (n= 134, 77%) ;
- L'âge médian était de 68 ans (de 61 à 74 ans) ;
- Le poids médian était de 66 kg (55,0 à 77,0 kg) ; L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de 22,9±4,5 Kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montre que 95 patients (54,6 %) avaient une corpulence normale, 39 (22,4 %) en surpoids, 30 (17,2 %) en insuffisance pondérale et 10 (5,7 %) étaient obèses ;
- Des comorbidités étaient présentes chez 56 patients (32,2%). Dont les plus fréquentes étaient cardiovasculaires (n = 20, 35,7%), l'hypertension artérielle (n = 14, 25%), pulmonaire (n = 13, 23,2%) ainsi que le diabète (n = 12, 21,4%).

Caractéristiques de la maladie

Quant à l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la demande de mise sous traitement pour l'ensemble des patients était de 7 mois ($\pm$ 11,9). Pour les 83 patients dont le diagnostic primaire de carcinome de l'œsophage a été posé après la mise à disposition de l'accès précoce le délai moyen a été de 1,2 mois ($\pm$ 0,7).

Environ un tiers des patients (61/174, 35,1%) avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer de l'œsophage. Un même patient a pu avoir recours à un ou plusieurs traitements antérieurs. Parmi ces patients :

- 86,9% des patients ont reçu un traitement néoadjuvant ou per-opératoire, pour 83% de ces patients, le traitement était une chimiothérapie concomitante à une radiothérapie ;
 - 18% des patients ont reçu un traitement adjuvant prescrit comme traitement préalable, pour 63,6% de ces patients, le traitement était une chimiothérapie seule.
 - 11,5% des patients ont été opérés précédemment.
- Sur les 174 patients inclus dans l'analyse, 127 patients (73,0%) avaient un carcinome épidermoïde de l'œsophage, 25 (14,4%) un adénocarcinome de l'œsophage et 23 (13,2%) un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (GEJ) ;
- Le score de performance ECOG était de 0 pour 54 patients (31,0%), de 1 pour 107 patients (61,5%) et supérieur ou égal à 2 pour 13 patients (7,5%).
- Le stade métastatique était noté chez 138 patients (79,3%) tandis que le stade localement avancé / non résécable était diagnostiqué chez 36 patients (20,7%) ;
- Plusieurs localisations des métastases étaient observées chez les 138 patients ayant un carcinome métastatique, les plus fréquentes étaient situées au niveau des poumons (44 patients, 31,9%), du foie (36 patients, 26,1%) et des os (25 patients, 18,1%). Des métastases au niveau du système nerveux central étaient observées chez 2 patients (1,4%).

Les 147 prescripteurs de KEYTRUDA (pembrolizumab) étaient répartis dans 130 centres en France, dans le cadre de cet accès précoce. Les régions possédant le plus de centres prescripteurs ont été l'Auvergne-Rhône-Alpes (n = 19, 14,6%), les Hauts-de-France (n = 15, 11,5%), Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) (n = 15, 11,5%) et Île-de-France (n = 13, 10%).

Les prescripteurs étaient des médecins oncologues pour 73,5% d'entre eux. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des Centres Hospitaliers (36,2%), des établissements de Soins de Courte Durée (33,8%), des Centres Hospitaliers Régionaux (16,9%) ou dans des Centres de Lutte contre le Cancer (9,2%).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD sont décrits ci-dessous :

- La posologie du KEYTRUDA (pembrolizumab) était de 200 mg toutes les 3 semaines chez 71 (40,8%) patients et 400 mg toutes les 6 semaines chez 103 (59,2%) patients, soit la posologie préconisée dans l'AMM du médicament.
- Une majorité de patients (97,7 %) ne prenait pas de traitements concomitants et/ou de soins de support.

Arrêt définitif de traitement

Au moment du gel de la base, cinq mois après le début du programme, 10 patients avaient interrompu le traitement.

- Pour 7 d'entre eux, l'interruption définitive du traitement était due à leur décès. La plupart des sept décès étaient liés à la progression de la maladie (5/7). Quant aux deux autres décès, l'un était dû à une pneumonie par aspiration, l'autre à une raison inconnue.
- Pour les 3 autres, elle est survenue en raison de la progression de la maladie.

Données nationales de pharmacovigilance

Les effets indésirables chez les patients inclus dans l'Accès Précoce ont été identifiés directement par MSD ainsi que par Eudravigilance.

Au total, les effets indésirables ont été identifiés chez 3 patients. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables liés au traitement par système organe, par gravité et selon le caractère attendu/inattendu.

Le nombre d'effets indésirables liés au traitement présentés par système organe, par gravité et selon le caractère attendu/inattendu est indiqué dans le tableau ci-dessous :

Système organe (SOC)	Effet indésirable (PT)	Nombre d'effets indésirables graves non		Nombre d'effets indésirables graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Décès	0	0	0	1	0	1	1
	Œdème du visage	0	0	1	0	1	0	1
	Trouble mal défini	0	1	0	0	0	1	1
Investigations	Augmentation du poids	0	1	0	0	0	1	1
Troubles du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	0	0	1	0	1	0	1
	Néphrite tubulo-intersti-tielle	0	0	1	0	1	0	1
Affections vasculaires	Lymphoe-dème	0	0	0	1	0	1	1
	Pathologie veineuse pé-riphérique	0	0	0	1	0	1	1
TOTAL		0	2	3	3	3	5	8

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 30/03/2022).

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication «en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ».

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.

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

KEYTRUDA 25 mg/ml,, 25 janvier 2023

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