
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce Keytruda® (pembrolizumab)

Rapport n°1 - Période du 12/04/2022 au 26/08/2022

1- Introduction

Le 17/03/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM, pour le médicament 5_KEYTRUDA_R-AAP_KN775_RESUME RAPPORT DE SYNTHESE.docx dans l'indication : 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.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 12/04/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 15/11/2021.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patientes / prescripteurs

Suivi des patientes

Sur la période concernée, le laboratoire MSD a reçu des demandes d'accès au pembrolizumab pour 436 patientes.

Parmi ces demandes, 433 demandes ont été approuvées, et 3 demandes étaient en cours d'examen pour approbation à la date d'extraction des données.

Parmi les 433 patientes avec une demande approuvée, trois patientes n'ont jamais initié le traitement. Les raisons de non-initiation du traitement rapportées étaient le refus de la patiente (n=1) et une altération de l'état général (n=2).

Pour les 430 patientes qui ont initié le traitement, aucune donnée manquante n'est à déplorer à l'inclusion, et ce, quelle que soit la variable. Entre la demande d'accès au traitement et

jusqu'à arrêt du traitement, décès ou date d'extraction des données pour la première analyse intermédiaire, la durée médiane de suivi des patientes est de 78 jours et la durée moyenne de suivi de 75,9 jours.

Caractéristiques générales des patientes

L'analyse des caractéristiques générales des patientes et de la maladie porte sur un total de 433 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 et pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été autorisée.

Au total :

- La population est âgée de 32 à 89 ans, avec une moyenne de $70,1 \pm 8,1$ ans, une médiane de 71 ans et un interquartile de 65 à 75 ans. Aucune patiente pédiatrique n'a été incluse.
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen des patientes est de $26,8 \pm 6,3$ kg/m². La répartition des patientes selon les classes d'IMC montre que 20 patientes (4,6%) sont en sous-poids, 170 patientes (39,3%) ont un IMC normal, 127 (29,3%) sont en surpoids et 116 (26,8%) sont obèses.

Caractéristiques de la maladie

- La majorité des patientes (94,5%) présentent un cancer de l'endomètre de stade IV selon la classification FIGO au moment de la demande d'accès au traitement.
- Les métastases sont réparties majoritairement dans les ganglions lymphatiques (58,1%), le péritoine (52,6%), et les poumons (41,4%).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 293 prescripteurs qui ont inclus au moins une patiente dans l'accès précoce sur la période considérée, la grande majorité était des oncologues (95,2% ; n=279).

Leur lieu d'exercice se répartit ainsi¹ :

- 34,8% d'hôpitaux ou établissements privés ;
- 28,0% d'hôpitaux publics généraux (CHG) ;
- 20,5% de centres de lutte contre le cancer (CLCC) ;

¹ Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

- 16,7% d'hôpitaux universitaires (CHU).

Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissements dans cet accès précoce sont l'Ile-de-France (15%) suivies de l'Auvergne-Rhône-Alpes (13,7%), et la Provence-Alpes-Côte-d'Azur (11,6%). A l'inverse, les régions les moins représentées sont le Centre-Val de Loire (3,8%), les DROM-COM (1,0%) et la Corse (0,3%).

b. Conditions de prescription du médicament

Parmi les 433 patientes pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été acceptée, 3 patientes n'ont pas initié le traitement. Conformément aux recommandations de la HAS, l'analyse réalisée porte ainsi sur 430 patientes.

Pour les 430 patientes pour lesquelles un formulaire d'accès au traitement a été complété :

- A l'initiation, la posologie de pembrolizumab prescrite était majoritairement 200 mg toutes les 3 semaines (97,2%). 2,8% des patientes (n=12) ont eu une prescription initiale de 400 mg toutes les 6 semaines de pembrolizumab.
- Concernant lenvatinib, la dose majoritairement prescrite à l'initiation était celle de 20mg (84,7%), puis celle de 14 mg (9,3%) et de 10 mg (5,6%). 2 patientes se sont vu prescrire initialement une dose de 8 mg.
- L'association du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines au lenvatinib 20 mg par jour était la plus fréquente (82,1% des patientes).
- Les autres combinaisons prescrites étaient pembrolizumab à la dose de 200 mg/3sem + lenvatinib autre dose (15,1%), puis pembrolizumab à la dose de 400 mg/6sem + lenvatinib 20 mg (2,6%) et pour finir pembrolizumab à la dose de 400 mg/6sem + lenvatinib autre dose (0,2%).

Arrêts de traitement définitifs

Au total, quinze patientes ont arrêté définitivement leur traitement à la date de l'extraction des données pour la première analyse intermédiaire (26/08/2022).

Toutes ces patientes ayant arrêté leur traitement par le pembrolizumab étaient traitées avec la dose recommandée de 200 mg toutes les 3 semaines.

Les raisons d'arrêt du traitement par pembrolizumab rapportées dans les questionnaires étaient :

- La progression de la maladie (n=9) ;
- Le décès de la patiente (n=4) : 2 des décès étaient dus à la progression de la maladie ; les autres décès étaient dus à un accident vasculaire cérébral ischémique (n=1) et à une hémorragie sous-arachnoïdienne (n=1) ;
- La survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (n=1) ;
- L'arrêt du lenvatinib administré en association au pembrolizumab, qui a également entraîné l'arrêt du pembrolizumab (n=1).

Chez les patientes encore vivantes et ayant arrêté leur traitement par pembrolizumab, la majorité des traitements reçus après l'arrêt définitif du pembrolizumab n'était pas connue (n=8). Pour les 2 patientes pour lesquelles un traitement ultérieur était renseigné, une a reçu du cyclophosphamide et une de la doxorubicine.

c. Données d'efficacité

Conformément au PUT-RD approuvé par la HAS, aucune donnée d'efficacité n'est collectée dans le cadre de cet accès précoce.

d. Données de qualité de vie

Conformément au PUT-RD approuvé par la HAS, aucune donnée de qualité de vie des patientes n'est collectée dans le cadre de cet accès précoce.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Sur la période concernée (12/04/2022 au 26/08/2022), 17 cas ont été reçus au département de pharmacovigilance de MSD, incluant 11 cas graves et un cas d'évolution fatale.

Sont inclus dans ce rapport les cas reçus directement par le Laboratoire dans le cadre de cet AAP, ainsi que les cas issus d'Eudravigilance pour lesquels il a été clairement identifié que les patientes étaient incluses dans cet AAP. De ce fait, il n'est pas possible de comparer ces résultats à ceux présentés dans la partie précédente « Arrêts de traitement définitifs », où seuls les effets indésirables reportés via les questionnaires d'arrêt de traitement sont présentés.

Nombre de patientes ayant présenté au moins un effet :

	Période 1 (12/04/2022 au 26/08/2022)
Nombre total de cas	17

Nombre de cas non graves	6
Nombre de cas graves	11
Nombre de cas d'évolution fatale	1

Nombre total d'effets indésirables rapportés et nombre d'effets indésirables attendus/inattendus :

Période 1 (12/04/2022 au 26/08/2022)	
Nombre d'effets indésirables graves	
Attendus	11
Inattendus	19
Nombre d'effets indésirables non graves	
Attendus	10
Inattendus	10
Nombre total d'effets indésirables	
Attendus	21
Inattendus	29

Les PT (preferred terms) pour les effets indésirables graves ou non graves inattendus sont les suivants :

PT Effets indésirables non graves inattendus	PT Effets indésirables graves inattendus
Toxicité gastro-intestinale	Incompétence de la valve mitrale
Stomatite	Ischémie myocardique
Infection à Escherichia	Hémorroïdes
Chute	Fistule œsophagienne
Hémoculture positive	Détérioration générale de la santé physique

Augmentation de la protéine C-réactive	Hépatotoxicité
Diminution du poids	Vulvite
Incontinence urinaire	Taux d'alanine aminotransférase anormal
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Taux d'aspartate aminotransférase anormal
	Taux de Phosphatase alcaline sanguine anormal
	Elévation du segment ST à l'électrocardiogramme
	Taux de Gamma-glutamyl transférase anormal
	Diminution du poids
	Accident vasculaire cérébral ischémique
	Trouble de la peau
	Purpura vasculaire

Nombre d'effets indésirables d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital :

	Période 1 (12/04/2022 au 26/08/2022)
Nombre d'effets indésirables d'issue fatale	1
Nombre d'effets indésirables avec mise en jeu du pronostic vital	0

Nombre d'effets indésirables ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement :

Période 1

(12/04/2022 au 26/08/2022)	
Nombre d'effets indésirables ayant conduit à une modification du traitement	0
Nombre d'effets indésirables ayant conduit à une interruption du traitement	0
Nombre d'effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement	9

Les effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement sont les suivants :

- Asthénie
- Fistule œsophagienne
- Vomissement
- Nausée
- Détérioration générale de la santé physique
- Perte de poids
- Purpura vasculaire
- Toxicité gastrointestinale
- Hépatotoxicité

Situations particulières avec ou sans EI

Aucune situation particulière (erreur médicamenteuse, abus, surdosage, mésusage, interactions médicamenteuses, etc.) n'a été rapportée dans le cadre de l'AAP au cours de la période concernée (avec ou sans EI).

3- Conclusion

Depuis le début de la commercialisation de KEYTRUDA dans le cadre de l'accès précoce (12 avril 2022 et au cours de la période concernée (jusqu'au 26 août 2022), KEYTRUDA en association au lenvatinib est prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, au mode d'administration et aux contre-indications indiqués dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. KEYTRUDA a été prescrit en association au lenvatinib, dans la majorité des cas selon les doses utilisées dans l'essai de phase III KEYNOTE-775 (200 mg/3sem + lenvatinib 20 mg par jour) (82,1%).

Les caractéristiques des patientes de cet accès précoce en France sont cohérentes avec celles des patientes françaises incluses dans l'essai clinique international KEYNOTE-775. Les variations mineures sur toutes les variables observées s'expliquent par le fait que les données sont recueillies au moment de la demande d'accès au traitement dans l'accès précoce, versus au moment du diagnostic dans l'essai clinique KEYNOTE-775.

De ce fait, aucune variabilité de l'effet du traitement ne peut être attendue sur la base des résultats de cette analyse. Et ces résultats ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission de la Transparence du 30 mars 2022.

Aucune donnée d'efficacité ou de qualité de vie n'a été collectée au cours de cette période, comme prévu par le présent PUT-RD, validé par la HAS. Il est néanmoins important de rappeler que dans l'essai KEYNOTE-775, KEYTRUDA en association au lenvatinib a démontré significativement sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule par doxorubicine ou paclitaxel dans cette population.

Concernant, le profil de tolérance de KEYTRUDA, celui-ci semble cohérent avec le profil connu de la molécule.

La confiance dans ces résultats est en outre renforcée par le bon maillage des centres sur le territoire et par type de centre.

Ces résultats seront complétés par une analyse finale des données collectées jusqu'à la fin de l'accès précoce (*i.e.* date de publication et du remboursement au Journal officiel).