

Décision n°2023.0085/DC/SEM du 9 mars 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 9 mars 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°2022.0085 du 17 mars 2022 modifiée par la décision n°2022.0109 du 31 mars 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France reçue le 17 novembre 2022 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 30 novembre 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 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 17 mars 2022 à la spécialité KEYTRUDA du laboratoire MSD France 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 » 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 9 mars 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 post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

→ Cancer de l'endomètre

→ Secteur : hôpital

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

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- 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.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Synthèse des données	3
4.1	Données issues du PUT-RD (12/04/2022-26/08/2022)	4
4.2	Données issues de PSUR	6
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
5.2	Existence de traitements appropriés	6
5.3	Mise en œuvre du traitement	7
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Conclusions de la Commission	10
7.	Recommandation de la Commission	10
8.	Informations administratives et réglementaires	10

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement d'accès précoce post-AMM pour la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) 25mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « en association au lenvatinib, est indiqué 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti PD-1, a obtenu une AMM dans cette indication le 15 novembre 2021.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics du présent code, dans l'indication considérée. La Commission de la Transparence a rendu le 30/03/2022 un avis¹ favorable au remboursement dans le traitement de deuxième ligne 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 et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie (SMR important, et ASMR III par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans le traitement de deuxième ligne).

Suite à la décision d'autorisation d'accès précoce (AP) post-AMM de la HAS en date du 17 mars 2022², le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions.

2. Indication

➔ **Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce**

« KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué 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. »

3. Posologie et mode d'administration

cf. RCP

4. Synthèse des données

A l'appui de cette demande de renouvellement d'AP post-AMM, le laboratoire a fourni un rapport de synthèse couvrant la période du 12/04/2022 au 26/08/2022 et un PSUR (rapport périodique actualisé de sécurité).

¹ Avis de la CT du 15/12/2021 relatif à KEYTRUDA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19659_KEYTRUDA%20Endom%C3%A8tre_PIC_AvisDef_CT19659.pdf

² Décision du collège de la HAS du 17/03/2022 relatif à KEYTRUDA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Cancer de l'endomètre \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/haute-authorite-de-sante/avis-et-recommandations/avis-de-la-commission-de-la-transparence/avis-de-la-commission-de-la-transparence-keytruda-pembrolizumab-cancer-de-l-endometre)

4.1 Données issues du PUT-RD (12/04/2022-26/08/2022)

Ce rapport couvre la période de l'AP du 12 avril 2022 (i.e. réception de la première demande d'accès au traitement) au 26 août 2022 (i.e. date de l'extraction des données pour la première analyse intermédiaire).

L'analyse des caractéristiques des patients porte sur un total de 433 patientes et pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été autorisée. A noter que 430 patientes ont été exposées à KEYTRUDA (pembrolizumab) (soit 99,3% des patientes incluses). A la date du gel de base (26/08/2022), la durée de suivi médiane des patientes exposées était approximée à 78 jours.

L'âge médian des patientes était de 71 ans (32 à 89 ans), la majorité des patientes (n = 409, 94,5%) avaient un cancer de l'endomètre de stade IV (selon la classification FIGO) au moment de la demande d'accès au traitement. Les métastases étaient réparties majoritairement dans les ganglions lymphatiques (n = 234, 58,1%), le péritoine (n = 212, 52,6%), et les poumons (n = 167, 41,4%).

Conditions d'utilisation du médicament

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

- A l'instauration, la posologie de pembrolizumab prescrite était majoritairement de 200 mg toutes les 3 semaines (97,2%) et 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'instauration était celle de 20 mg (84,7%), puis celle de 14 mg (9,3%) et de 10 mg (5,6%). Deux 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 associations prescrites étaient pembrolizumab à la dose de 200 mg/3 semaines + lenvatinib autre dose (15,1%), puis pembrolizumab à la dose de 400 mg/6 semaines + lenvatinib 20 mg (2,6%) et par la suite pembrolizumab à la dose de 400 mg/6 semaines + lenvatinib autre dose (0,2%).

Un total de 208 patientes (48,4%) a reçu un traitement concomitant durant la période de suivi.

Arrêt de traitement (temporaire ou définitif) :

Sur la période concernée, 15 patientes ont arrêté définitivement leur traitement à la date de l'extraction des données (22/08/2022).

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) : deux 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 événement 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).

Données d'efficacité et qualité de vie

Conformément au PUT-RD approuvé, aucune donnée d'efficacité/qualité de vie n'a été collectée dans le cadre de cet accès précoce

Données nationales de pharmacovigilance

Dix-sept cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur cette période avec 11 cas graves, 6 cas non graves et un cas d'évolution fatale (accident vasculaire cérébral ischémique).

Au total, il y a eu 50 effets indésirables³ (EI) dont 30 EI graves (11 effets indésirables considérés comme attendus et 19 inattendus) détaillés ci-dessous :

- 11 effets indésirables graves attendus tels que :
 - 3 troubles gastro-intestinaux (vomissement, nausée, diarrhée)
 - 2 diminutions de l'appétit,
 - 2 troubles rénaux (lésion rénale aiguë, insuffisance rénale),
 - 2 Troubles généraux et affections du site d'administration (pyrexie, asthénie),
 - 1 arthralgie,
 - 1 thrombocytopénie.
- 19 effets indésirables graves inattendus tels que :
 - 7 troubles de l'examen (1 trouble de l'alanine aminotransférase, 1 trouble de l'aspartate aminotransférases, 1 trouble de la phosphatase alcaline sanguine, 1 trouble des gamma-glutamyl-transférases, 1 élévation du segment ST à l'électrocardiogramme, 2 diminutions de poids),
 - 3 détériorations de l'état général,
 - 2 troubles cardiaques (défaut de la valve mitrale, ischémie myocardique),
 - 2 troubles gastro-intestinaux (hémorroïdes, fistule œsophagienne),
 - 2 troubles de la peau et du tissu sous-cutané (purpura vasculaire, trouble de la peau),
 - 1 hépatotoxicité,
 - 1 vulvite,
 - 1 accident vasculaire cérébral ischémique.

Une patiente est décédée en raison d'un accident vasculaire cérébral ischémique qui a été considéré comme « improbablement » lié à KEYTRUDA (pembrolizumab) par le laboratoire.

Il est également rapporté 9 effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement (dont les causes rapportées sont : 2 détériorations générale de l'état de santé du patient, 1 asthénie, 1 fistule œsophagienne, 1 nausée, 1 purpura, 1 toxicité digestive, 1 toxicité hépatique, 1 vomissement).

Conclusion

Sur l'ensemble des 436 demandes d'accès précoce, 3 sont toujours en cours d'évaluation, et 3 n'ont pas été traitées suites à un refus du traitement pour une patiente et 2 patientes pour altération de leur état général avant l'instauration du traitement.

Un total de 30 événements indésirables graves a été rapporté et 1 décès suite à un accident vasculaire cérébral ischémique.

Au total, les nouvelles données issues du PUT-RD ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 17 mars 2022).

³ Défini dans le lexique tel une « Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle. »

4.2 Données issues de PSUR

Un PSUR couvrant la période du 04 septembre 2020 au 3 septembre 2021 a été fourni par le laboratoire Ce PSUR fait état de 11 048 cas graves rapportés. L'analyse de ces cas graves n'a pas révélé de nouveau signal sur cette période.

5. 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.

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision du Collège de la HAS du 17/03/2022).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

➔ Conclusion

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

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, la prise en charge n'a pas été modifiée.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 17/03/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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 toujours pas être différée.

5.4 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 ou de sa sécurité.

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

5.5.1 Données disponibles

Depuis la décision en date du 17/03/2022, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance concernant l'étude KEYNOTE-775. Il s'agit plus précisément d'une analyse de suivi (gel de base du 01/03/2022) avec un suivi médian de 18,7 mois (min-max : 0,3 ; 43,0 mois). Lors de l'évaluation initiale de la demande d'accès précoce, le laboratoire avait fourni les résultats de l'analyse intermédiaire (gel de base du 26/10/2020) ayant été définie comme l'analyse principale de l'étude KEYNOTE-775.

5.5.1.1 Efficacité

Les résultats présentés ci-après sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

➔ Co-critères de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1

Tableau 1 : Résultats de survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST 1.1 (Analyse en ITT) – Etude KEYNOTE-775

	Analyse principale (26/10/2020)		Analyse de suivi (01/03/2022)	
	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)
Population pMMR				

Nombre d'événements (%)	247 (71,4)	238 (67,8)	278 (80,3)	249 (70,9)
Médiane en mois* (IC 95%)	6,6 (5,6 ; 7,4)	3,8 (3,6 ; 5,0)	6,7 (5,6 ; 7,4)	3,8 (3,6 ; 5,0)
HR** [IC 95%]	0,60 (0,50 ; 0,72) p<0,0001		0,60 (0,50 ; 0,72)	
Population totale				
Nombre d'événements	281 (68,4)	286 (68,8)	320 (77,9)	298 (71,6)
Médiane en mois* [IC 95%]	7,2 (5,7 ; 7,6)	3,8 (3,6 ; 4,2)	7,3 (5,7 ; 7,6)	3,8 (3,6 ; 4,2)
HR** [IC 95%]	0,56 (0,47 ; 0,66) p<0,0001		0,56 (0,48 ; 0,66)	

* A partir de la méthode de limite de produit (Kaplan-Meier) pour les données censurées.

** Modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron, avec le traitement comme covariable stratifiée par le statut MMR, le statut de performance ECOG, la région géographique et les antécédents de radiation pelvienne.

IC : Intervalle de confiance ; pMMR : Proficient mismatch repair.

➔ Co-critères de jugement principal : survie globale (SG)

Tableau 2 : Résultats de survie globale (SG) (Analyse en ITT) Etude KEYNOTE-775

	Analyse principale (26/10/2020)		Analyse de suivi (01/03/2022)	
	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	Chimiothérapie (N=416)
Population pMMR				
Nombre d'événements (%)	165 (47,7)	203 (57,8)	242 (69,9)	280 (79,8)
Médiane en mois (IC 95%)	17,4 (14,2 ; 19,9)	12,0 (10,8 ; 13,3)	18,0 (14,9 ; 20,5)	12,2 (11,0 ; 14,1)
HR [IC 95%]	0,68 (0,56 ; 0,84) p=0,0001		0,70 (0,58 ; 0,83)	
Population totale				
Nombre d'événements	188 (45,7)	245 (58,9)	276 (67,2)	329 (79,1)
Médiane en mois [IC 95%]	18,3 (15,2 ; 20,5)	11,4 (10,5 ; 12,9)	18,7 (15,6 ; 21,3)	11,9 (10,7 ; 13,3)
HR [IC 95%]	0,62 (0,51 ; 0,75) p<0,0001		0,65 (0,55 ; 0,77)	

* A partir de la méthode de limite de produit (Kaplan-Meier) pour les données censurées.

** Modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron, avec le traitement comme covariable stratifiée par le statut MMR, le statut de performance ECOG, la région géographique et les antécédents de radiation pelvienne.

IC : Intervalle de confiance ; pMMR : Proficient mismatch repair.

→ Critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse globale (TRG) évalué en aveugle par un CRI selon les critères RECIST 1.1

Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé, le taux de réponse objective, on observe que :

- Dans la population totale, le taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant est de 33,8% [29,3 ; 38,6] dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib versus 14,7% [11,4 ; 18,4] dans le groupe chimiothérapie ;
- Dans la population pMMR : le taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant est de 32,4% [27,5 ; 37,6] dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib versus 15,1% [11,5 ; 19,3] dans le groupe chimiothérapie ;

5.5.1.2 Tolérance

Au 01/03/2022, date de gel de base de l'analyse finale, la population de tolérance comprenait 406 patientes dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et 388 patientes dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

- La proportion d'EI de grades 3-5 a été de 90,1% dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib et de 73,7% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.
- La proportion d'EI graves a été de 57,1% dans le groupe pembrolizumab + lenvatinib et de 31,2% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.
- Les principaux EI d'intérêt particulier associés au pembrolizumab ont été : hypothyroïdie (59,1%, dont 1,5% de grades ≥ 3), hyperthyroïdie (12%, dont 0,7% de grade ≥ 3), colite (4,1%, dont 1,7% de grades ≥ 3).
- Les principaux EI d'intérêt particulier associés au lenvatinib ont été : hypothyroïdie (68,7%, dont 1,5% de grades ≥ 3), hypertension (66,0%, dont 39,1% de grades ≥ 3), hépatotoxicité (34,5%), protéinurie (31,3%, dont 5,1% de grades ≥ 3), hémorragie (26,6%, dont 1% de grades ≥ 3), syndrome main-pied (22,2%, dont 2,7% de grade ≥ 3), événements rénaux (19%, dont 3,6% de grades ≥ 3).

Les résultats de tolérance, issus de cette analyse finale, étaient cohérents avec ceux observés lors de l'analyse principale et avec le profil de sécurité établi de chaque médicament. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

5.5.2 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 17/03/2022, aucune nouvelle étude dans l'indication n'a été débutée par le laboratoire.

5.5.3 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de 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 de l'ensemble de ces éléments, KEYTRUDA (pembrolizumab) demeure présumé innovant.

6. 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, non rare et invalidante. Le pronostic du cancer de l'endomètre au stade avancé ou métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 5% et 30%.
- ➔ Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication considérée, reste susceptible d'être innovant

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KETRUDA (pembrolizumab) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

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

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 22/12/2022
	Date d'examen et d'adoption : 22/02/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations)	Non

de patients et d'usagers)	
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) (UCD : 34008 9419723 2)
Exploitant et le cas échéant mandataire	Laboratoire MSD FRANCE
AMM	17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 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) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA. 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 ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. 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 lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement 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. 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) ≥ 10 (remboursement non sollicité dans cette indication). 04/09/2018 : EI 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. 04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication). 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.

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.

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.

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 ≥ 1 .

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).

24/06/2021 : EI 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, localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

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 ≥ 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 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.

24/01/2021 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru 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, 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 .

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.

	19/05/2022 : EI 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 ou de stade précoce à haut risque de récurrence. 22/06/2022 : EI en monothérapie, dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résectable ou métastatique). 22/06/2022 : EI en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète ; PGR
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)
Classification ATC	L01FF02