

Décision n°2023.0086/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°2022.0084 du 17 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 à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence » 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.

Le collège regrette l'absence de recueil de la qualité de vie initiale du fait d'un accord d'utilisation du QLQ-C30 tardif.

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 25MG/ML****Solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023**

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication suivante : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, 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 ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	7
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
5.2	Absence de traitement approprié	7
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM¹
DCI Présentations concernées*	pembrolizumab KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP 13 : 34009 550 243 1 6) (UCD 13 : 34008 941 972 3 2)
Laboratoire	MSD FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM dans l'indication : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, 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. », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique. Cette indication correspond à l'indication de l'AMM du 19 mai 2022.
AMM	Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 19 mai 2022. En date du 14 décembre 2022, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication « KEYTRUDA en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, 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 » (périmètre similaire à la présente demande de renouvellement), et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV.
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)
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. [...] 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

¹ L'avis initial de l'accès précoce a concerné un accès précoce pré-AMM, et depuis le produit a obtenu son AMM avec une évaluation par la Commission de la Transparence

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de KEYTRUDA (2022). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396877/fr/keytruda-14122022-avis-ct19887

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM¹
	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 (voir aussi rubrique 4.4 du RCP) 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 du RCP. [...] <i>Mode d'administration</i> 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. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'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.
Informations au niveau international	La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est actuellement prise en charge en Allemagne et au Royaume-Uni, dans une indication superposable à l'indication de l'AMM. La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 26 juillet 2021 avec un libellé superposable à savoir : « <i>KEYTRUDA for the treatment of patients with high-risk earlystage TNBC in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery.</i> ».
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 22 février 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui/Non

***Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.**

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 13/04/2022 au 01/09/2022.

Dans le dernier l'avis de KEYTRUDA dans cette indication (avis du 14/12/2022²), la population cible a été estimée à 6 640 patients par an.

Sur la période concernée, 1 155 demandes d'accès au médicament ont été reçues dont 1 111 ont été approuvées. Les données d'initiation de traitement étaient disponibles pour 610 patients (55 %). Les données de suivi périodique ont été documentées pour le 1^{er} mois de traitement pour 278 patients (25 %) et pour le 3^{ème} mois pour 99 patients (9 %). Au total, 18 patients ont arrêté le traitement à la suite de la survenue d'un effet indésirable.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies, concernant les caractéristiques des patients, dans le cadre du PUT-RD étaient :

- l'âge, le poids, la taille et le sexe ;
- la date du diagnostic du cancer du sein triple négatif ;
- le stade de la maladie ;
- la recherche de mutation BRCA ;
- le statut ECOG à la dernière visite ;
- la parité ;
- le statut ménopausique ;
- le statut tabagique, la consommation quotidienne d'alcool ;
- la présence de diabète, d'une maladie cardiovasculaire ;
- l'antécédent familial de cancer du sein ;
- autre comorbidité significative.

Les variables recueillies, concernant les caractéristiques des prescripteurs, dans le cadre du PUT-RD étaient :

- la spécialité ;
- le lieu d'exercice.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 1 111 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 51 ans et l'ensemble des patients inclus était des femmes (100 %). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patientes était de 25,8 ± 5,4 kg/m².

Quant à l'histoire de la maladie, le délai médian (min – max) entre le diagnostic primaire du cancer du sein triple négatif localement avancé et la demande d'accès à KEYTRUDA (pembrolizumab) était d'un mois (1,0 – 2,0 mois). La maladie était au stade II chez 60,6 % des patientes et au stade III chez 39,4 % des patientes, au moment de la demande d'accès au traitement. La moitié des patientes est ménopausée (50,4 %). Le score de performance ECOG était égal à 0 chez 86,0 % des patientes et un score ECOG de 1 a été reporté pour 13,6 % des patientes. Quatre patientes (0,4 %) ont présenté un score ECOG ≥2. La mutation du gène BRCA 1-2 a été recherchée chez 508 patientes (45,7 %). Des antécédents familiaux de cancer du sein ont été retrouvés chez 376 patientes (33,8 %). La majorité des patientes était non fumeuse (76,1 %). Un faible pourcentage de patiente avait une maladie cardiovasculaire (9,1 %), du diabète (6,5 %), une consommation quotidienne d'alcool (3,0 %) ou d'autre comorbidité significative (8,7 %).

Les prescripteurs étaient des oncologues pour 93,4 % d'entre eux. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des établissements de soins de courte durée (40,5 %), des centres hospitaliers (35,3 %) ou dans des hôpitaux régionaux (12,6 %).

Conditions d'utilisation du médicament

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

- la posologie en phase néo-adjuvante avant chirurgie ;
- la posologie adjuvante après chirurgie ;
- le schéma du protocole chimiothérapie associé et séquences thérapeutiques envisagées lors de la phase néoadjuvante ;
- l'utilisation concomitante des corticostéroïdes.

La posologie du pembrolizumab était de 200 mg toutes les 3 semaines pour 99 % des patientes (1 100 patientes) ou 400 mg toutes les 6 semaines pour 1 % des patients (11 patientes), soit les posologies préconisées dans l'AMM. Les séquences thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en association à KEYTRUDA (pembrolizumab) pendant la phase néoadjuvante étaient Paclitaxel - Carboplatine - Epirubicine – Cyclophosphamides ou Paclitaxel - Carboplatine - Doxorubicine – Cyclophosphamides. La proportion de patients avec corticostéroïdes concomitants était de : 21,1% au moment de la demande d'accès au traitement ; 23,1% au moment de la première administration ; 24,1% pour le suivi néoadjuvant à 1 mois et 27,3% au moment du suivi néoadjuvant à 3 mois.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient les événements / récurrences de la maladie et les réponses à l'auto-questionnaire QLQ-C30.

- ➔ Des données de suivi étaient disponibles pour 286 patients. Aucune récurrence n'a été rapportée.
- ➔ La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire QLQ-C30 mais les accords d'utilisation du QLQ-C30 n'ont pas encore été acquis auprès de l'EORTC lors de la rédaction du rapport de synthèse. Par conséquent, aucun résultat n'est disponible.

Profil de tolérance

Onze patientes ont déclaré des effets indésirables (EI) au service de pharmacovigilance durant la période. Au total, 19 EI ont été rapportés dont 15 EI graves : une anémie, une neutropénie fébrile, une neutropénie, une thrombocytopénie, une entérocite hémorragique, deux cytolyses hépatiques, une hépatite, une hépatotoxicité, un choc anaphylactique, une myosite, une polyarthrite, une paralysie du 3^{ème} nerf, un EI cutané sévère et une toxicité cutanée.

Deux cas ont mentionné 3 EI de type « Utilisation hors AMM ».

Aucun décès n'a été reporté durant cette période.

Au cours de cette période, 43 patientes ont arrêté temporairement le médicament et 18 patientes ont arrêté définitivement le médicament. Le délai médian (min – max) entre la première administration de pembrolizumab et l'interruption du traitement était de 42 jours (21 – 43 jours). La durée médiane (min – max) de cette interruption était de 8 jours (7 – 18 jours). Le délai médian (min – max) entre la première administration et l'arrêt définitif de pembrolizumab était de 42 jours (22 – 62 jours). Le motif de l'arrêt de traitement était pour cause de survenue d'un EI.

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 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 :

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 17/03/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Le cancer du sein triple négatif correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 14 à 16% des cas. Le cancer du sein triple négatif est un cancer agressif avec un caractère prolifératif important.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée en prenant en compte les résultats de supériorité établie par rapport aux alternatives dans une étude de phase III randomisée.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée du fait du risque de rechute plus élevé chez les patients qui n'ont pas reçu ce traitement. Par conséquent, une perte de chance ne peut être écartée dans ce contexte.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant car c'est un nouveau mécanisme d'action (immunothérapie) à ce stade de la maladie avec un bénéfice établi notamment en réduction du risque de récurrence et de survenue de métastases (survie sans événement du groupe pembrolizumab a été démontrée supérieure au groupe placebo (HR = 0,63 (IC95% : [0,48 ; 0,82]), p=0,0003093 inférieur au seuil prédéfini de 0,00516941 pour la significativité statistique). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, 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 ».

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.