

Décision n°2023.0449/DC/SEM du 30 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 30 novembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 19 septembre 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 septembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 novembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques », 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, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante. En France, le cancer du rein est le 6^{ème} cancer le plus fréquent avec une incidence de 15 323 nouveaux patients diagnostiqués et 5 589 décès en 2018. La survie nette standardisée à 5 ans a été estimée à 70 % pour les cas diagnostiqués entre 2010 et 2015. Il s'agit d'une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux troubles urinaires, aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression.
- Il n'existe pas de traitement approprié en situation adjuvante chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. La prise en charge est actuellement limitée à une surveillance clinique et radiologique.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant car la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'amélioration de la survie sans maladie dans la prise en charge du traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques, en considérant les résultats de l'étude KEYNOTE-564. Sur la base des données cliniques disponibles, 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 et il comble un besoin médical non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, 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 flacon de 4 ml – Boîte de 1

du laboratoire **MSD France**

dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques ».

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 par intérim est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 30 novembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

→ Carcinome à cellules rénales

→ Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

En France, le cancer du rein est le 6ème cancer le plus fréquent avec une incidence de 15 323 nouveaux patients diagnostiqués et 5 589 décès en 2018. La survie nette standardisée à 5 ans a été estimée à 70 % pour les cas diagnostiqués entre 2010 et 2015¹. **La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante.**

Il n'existe pas de traitement approprié en situation adjuvante chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. La prise en charge était limitée à une surveillance clinique et radiologique.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, est susceptible d'être innovant car cette spécialité apporte un changement substantiel en termes d'amélioration de la survie sans maladie aux patients, dans l'indication retenue, en considérant les résultats de l'étude KEYNOTE-564, 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.

¹ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018.Rein. <https://www.santepublique-france.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-rein>

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	7
3.	Synthèse des données	7
3.1	Données disponibles	7
3.2	Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1	Étude KEYNOTE-564	7
3.3	Profil de tolérance	11
3.4	Programme d'études	12
4.	Discussion	12
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	13
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	13
5.2	Absence de traitement approprié	13
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	13
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.5	Recommandations	14
6.	Annexes	15

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	pembrolizumab (code ATC : L01FF02) KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Laboratoire	Laboratoire MSD FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM (24/01/2023) : « KEYTRUDA est indiqué 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 » Périmètre de l'indication concerné par la demande : « KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale 24/01/2022 : Extension indication dans l'indication concernée 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. Plan de gestion de risque (PGR)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en hématologie, ou en cancérologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. [...] » 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. [...] Dans le traitement adjuvant du mélanome ou du carcinome à cellules rénales, KEYTRUDA doit être administré jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an. [...] » 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. [...] » <i>Pour plus de précision, se référer au RCP</i>

Classe pharmacothérapeutique	Anticorps monoclonal humanisé (de type immunoglobuline G4 (IgG4)) dirigé contre le récepteur PD-1 (programmed cell death-1)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une autorisation dans le libellé de l'AMM en Allemagne, Espagne (restreinte aux cellules claires), Italie, Belgique et Royaume-Uni. KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une autorisation aux Etats-Unis dans l'indication AMM
Autres indications de l'AMM	KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans d'autres indications (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication suivante : « dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR IV (Avis du 18/01/2023) ²
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 22 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite / audition) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Le cancer du rein est une maladie hétérogène avec une prédominance de carcinome à cellules rénales (CCR)³ qui représente 80% des cancers du rein³. Au sein des CCR, on distingue 3 grands sous-types histologiques le carcinome à cellules claires, prédominant à 80%, le carcinome tubulo-papillaire et le carcinome chromophile⁴.

En France, le cancer du rein est le 6^{ème} cancer le plus fréquent avec une incidence de 15 323 nouveaux patients diagnostiqués et 5 589 décès en 2018. Il représente l'une des tumeurs malignes les plus mortelles en urologie⁵, avec un taux de mortalité de, respectivement, 5 et 1,5 décès pour 100 000 habitants, chez l'homme et chez la femme². Le taux d'incidence est deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme avec respectivement 10 254 (+162% depuis 1990) et 5 069 (+134% depuis 1990) nouveaux cas en 2018³. Bien que l'évolution de son incidence semble se stabiliser, il s'agit du seul cancer chez l'homme dont la mortalité augmente annuellement (+1,3% par an sur la période 2010-2018)³. Le taux de patients diagnostiqués avec un carcinome à cellules rénales localisé varie entre 60% et 70%⁶.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18 janvier 2023 relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20032_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT20032.pdf

³ Defossez, G., Le Guyader-Peyron, S., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019, Santé Publique France

⁴ Escudier, B., et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2019. 30(5) : p. 706-720.

⁵ Capitanio, U., et al., Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2019. 75(1) : p. 74-84.

⁶ Iheanacho, K., Perioperative Approaches to Kidney Cancer. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2020. 18(1).

Il est découvert le plus souvent de manière fortuite (>50%) lors d'une échographie ou d'une tomodensitométrie (TDM) abdominal⁷. La confirmation du diagnostic se fera par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire⁷. Une biopsie percutanée peut également être effectuée dans les situations où ses résultats influenceront la décision thérapeutique⁷. La forme histopathologique la plus fréquente est le carcinome à cellules claires (85% des cas).

Dans le cancer du rein localisé ou localement avancé, les principaux facteurs de mauvais pronostics sont la taille de la tumeur, les grades nucléaires de Fuhrman/ISUP 3-4, l'envahissement ganglionnaire ou la présence d'embolies vasculaires, la présence d'une zone extensive de nécrose tumorale et la présence d'un contingent sarcomatoïde⁸. Le contingent sarcomatoïde apparaît dans environ 5,2% des CCR⁹. Les patients atteints de CCR sarcomatoïde (CCRs) présentent souvent une maladie avancée ou métastatique. Ils survivent rarement plus d'un an⁸, y compris dans le cas d'un cancer localisé au diagnostic traité par chirurgie avec une majorité d'entre eux (80%) récidivant dans les deux ans⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique standard du carcinome à cellules rénales (CCR) localisé et localement avancé vise à guérir le patient en prévenant le risque de récurrence et d'évolution vers une maladie métastatique qui peut engager le pronostic vital à court terme. Elle repose en première intention sur une néphrectomie évaluée au cas par cas dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire selon les caractéristiques du patient et de la tumeur, tels que recommandés par les référentiels français et européen (AFU, ESMO, EAU)^{4,7,10}. Après le traitement chirurgical, la surveillance est la seule option, en l'absence d'inclusion dans un essai clinique.

Les patients initialement diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé à risque accru de récurrence (risque intermédiaire élevé : tumeur pT2 avec grade 4 ou caractéristiques sarcomatoïdes ; ou pT3, tout grade et tumeur sans envahissement ganglionnaire. Et risque élevé : pT4, tout grade, tumeur sans ganglions ; ou n'importe quel pT, n'importe quel grade mais avec envahissement ganglionnaire), tels que définis dans l'étude KEYNOTE-564, ont 46% de risque de récurrence locale ou d'évolution vers une maladie métastatique dans les 5 ans après néphrectomie¹¹, en l'absence de traitement pour prévenir les récurrences à ce stade de la maladie. Le taux de survie à 5 ans, selon les données du SEER, est estimé à 93% au stade localisé, 73,5% au stade localement avancé et 14,3% au stade métastatique¹². Pour les patients M1 NED ayant subi une métastasectomie et ne présentant aucun signe de maladie, le taux de survie à 5 ans varie de 52% pour les patients avec une seule métastase, à 29% pour les patients avec plusieurs métastases¹³. Il n'y a actuellement aucun traitement médical recommandé ou utilisé en situation adjuvante du cancer du rein, malgré un taux de récurrence non négligeable après traitement chirurgical du cancer du rein (environ 30% tous stades confondus). Le besoin médical est actuellement non couvert chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

⁷ Bensalah, K., P. Bigot, and L. Albiges, Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein. Elsevier, 2020

⁸ Blum, K.A., et al., Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologie, natural history and management. *Nat Rev Urol*, 2020. 17(12): p. 659-678.

⁹ Cheville, J.C., Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: An Examination of Underlying Histologic Subtype and an Analysis of Associations With Patient Outcome. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(4).

¹⁰ Ljungberg, B., EAU guidelines on renal cell carcinoma. 2021

¹¹ Marconi, L., et al., Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials. *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19(2): p. e92-e99

¹² NIH, SEER Relative Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2004-2017. 2022

¹³ Noize, P., et al., Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study. *Pharmacoeconomics Drug Saf*, 2017. 26(12): p. 1561-1569.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

À ce jour, aucun autre traitement adjuvant n'a obtenu une AMM dans cette indication en Europe et n'est recommandé dans les recommandations françaises et européennes

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce post-AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur l'étude de phase III KEYNOTE-564, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs. placebo.

L'examen initial de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre du droit commun a reposé sur les mêmes données d'efficacité présentées que celles dans l'avis du 18/01/2023, et rappelées ci-dessous.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude KEYNOTE-564

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contrôlée, en groupes parallèles, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de pembrolizumab en monothérapie par rapport au placebo, chez des patients adultes présentant un carcinome à cellules rénales ayant subi une néphrectomie, et, à risque de récurrence intermédiaire-élevé, élevé ou M1 sans signe de maladie résiduelle (M1 NED) après néphrectomie et résection des lésions métastatiques.

Traitements reçus

Au total, 994 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe pembrolizumab (n = 496) : pembrolizumab, 200mg, en IV, toutes les 3 semaines, pendant 17 cycles (12 mois)
- Groupe placebo (n = 498) : placebo, en IV, toutes les 3 semaines, pendant 17 cycles (12 mois)

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants (selon le statut métastatique M0 ou M1 NED): statut métastatique, région géographique et score ECOG

Population de l'étude

Les patients étaient majoritairement des hommes (71%) de type caucasien (75,4%), et 85,2% présentaient un score ECOG de 0. L'âge médian des patients était de 60 ans (min-max. : 25 - 84 ans). La majorité des patients (92,5%) avaient subi une néphrectomie radicale.

Les patients présentaient majoritairement des tumeurs au stade T3 (88,6%). Les tumeurs à l'inclusion étaient majoritairement de grade histologique 3 (43,5%), les grades 2 et 4 représentaient respectivement 30,5% et 22,3%. Les patients présentaient un contingent sarcomatoïde dans 11,2% des cas. La majorité des patients avaient un statut métastatique M0 (94,2%). Au total, 86,0% des patients présentaient un risque de récurrence M0 intermédiaire-élevé, 7,6% un risque M0 élevé et 5,8% des patients un statut M1 NED.

Caractéristiques des patients, n (%)	Pembrolizumab (N=496)	Placebo (N=498)	Total (N=994)
Age (ans)			
Médian (min-max.)	60 (27 – 81)	60 (25 – 84)	60 (25 - 84)
≥ 65 ans, n (%)	158 (31,9)	172 (34,5)	330 (33,2)
Sexe, n (%)			
Homme	347 (70,0)	359 (72,1)	706 (71,0)
Ethnie, n (%)			
Caucasien	372 (75,0)	377 (75,7)	749 (75,4)
Non-caucasien	124 (25,0)	121 (24,3)	245 (24,6)
Région géographique, n (%)			
US	114 (23,0)	117 (23,5)	231 (23,2)
Non-US	382 (77,0)	381 (76,5)	763 (76,8)
Statut ECOG, n (%)			
0	421 (84,9)	426 (85,5)	847 (85,2)
1	75 (15,1)	72 (14,5)	147 (14,8)
Type de néphrectomie, n (%)			
Partielle	37 (7,5)	38 (7,6)	75 (7,5)
Radicale	459 (92,5)	460 (92,4)	919 (92,5)
Statut PD-L1, n (%)			
CPS<1	124 (25,0)	113 (22,7)	237 (23,8)
CPS≥1	365 (73,6)	383 (76,9)	748 (75,3)
Manquante	7 (1,4)	2 (0,4)	9 (0,9)
Tumeur primitive, n (%)			
T1	11 (2,2)	15 (3,0)	26 (2,6)
T2	27 (5,4)	33 (6,6)	60 (6,0)
T3	444 (89,5)	437 (87,8)	881 (88,6)
T4	14 (2,8)	13 (2,6)	27 (2,7)
Grade de la tumeur, n (%)			
1	19 (3,8)	16 (3,2)	35 (3,5)
2	153 (30,8)	150 (30,1)	303 (30,5)

3	219 (44,2)	213 (42,8)	432 (43,5)
4	103 (20,8)	119 (23,9)	222 (22,3)
Manquante	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
CCR sarcomatoïde, n (%)			
Présence	52 (10,5)	59 (11,8)	111 (11,2)
Absence	417 (84,1)	415 (83,3)	832 (83,7)
Inconnu	27 (5,4)	24 (4,8)	51 (5,1)
Stade des ganglions lymphatiques, n (%)			
N0	465 (93,8)	467 (93,8)	932 (93,8)
N1	31 (6,2)	31 (6,2)	62 (6,2)
Stade métastatique, n (%)			
M0	467 (94,2)	469 (94,2)	936 (94,2)
M1 NED	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)
Catégorie de risque, n (%)			
M0-intermédiaire-élevé	422 (85,1)	433 (86,9)	855 (86,0)
M0-élevé	40 (8,1)	36 (7,2)	76 (7,6)
M0-autres	5 (1,0)	0 (0,0)	5 (0,5)
M1 NED	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)

Résultats sur les critères de jugement

➔ Critère de jugement principal : survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur dans la population ITT

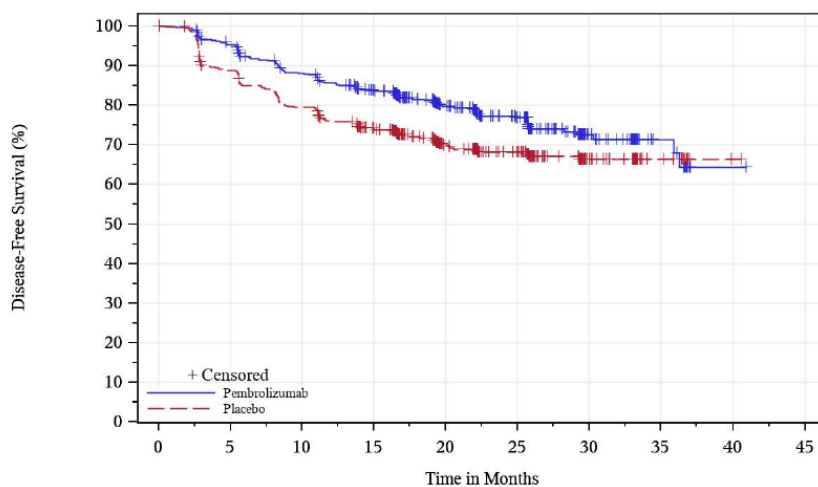
A la date de gel de base de l'AI1 (14 décembre 2020), 260 événements de SSM ont été observés (109 dans le bras pembrolizumab et 151 dans le bras placebo) soit 78% des événements prévus pour l'analyse finale.

La supériorité du pembrolizumab a été démontrée par rapport au placebo sur la SSM (HR = 0,68 (IC95% : [0,53 - 0,87]) ; p=0,0010, inférieur au seuil prédéfini de 0,0114 pour la significativité statistique).

Le pourcentage d'événement sur ce critère a été de 22,0% versus 30,3%, soit une différence de 8,3 points en faveur du groupe pembrolizumab. Compte tenu de la supériorité du pembrolizumab sur le critère de jugement principal, cette AI1 est considérée comme l'analyse principale de la SSM conformément au plan d'analyse statistique.

La médiane de SSM n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

Figure 1 : Représentation Kaplan Meier de la SSM évaluée par l'investigateur (Population ITT – Étude KEYNOTE-564 AI1 (gel de base du 14 décembre 2020))



At Risk

Pembrolizumab	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
Placebo	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

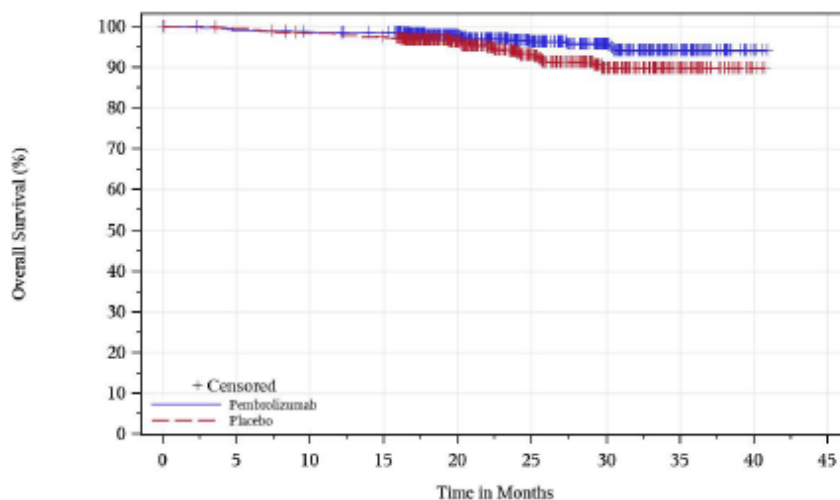
Avec un suivi supplémentaire de 6 mois (gel de base du 14 juin 2021) l'analyse a suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale (HR = 0,63, IC95% : [0,50 - 0,80]).

➔ Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale (SG) évaluée par l'investigateur

La supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo ayant été démontrée sur la SSM, l'hypothèse de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo pouvait être testée pour la SG conformément au plan d'analyses statistiques.

Lors de l'AI1, la supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo n'a pas été démontrée (p=NS).

Figure 2 Représentation Kaplan Meier des courbes de SG évaluée par l'investigateur (Population ITT – Date du cut-off : 14 décembre 2020) – Etude KEYNOTE-564



At Risk

Pembrolizumab	496	490	486	482	338	215	124	51	3	0
Placebo	498	494	485	480	336	209	117	48	3	0

Les données n'étaient pas encore suffisamment matures pour l'évaluation du critère de la survie globale, avec seulement 26% (n=51/200) des événements nécessaires pour l'analyse finale de la survie globale observés (18 événements dans le bras pembrolizumab et 33 événements dans le bras placebo pour n=94 décès attendus à cette étape).

La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Analyse de suivi

Avec un suivi supplémentaire de 6 mois (gel de base du 14 juin 2021) l'analyse a suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale sur la survie sans maladie (HR = 0,63, IC95% : [0,50 - 0,80]).

Avec le suivi additionnel de 6 mois (gel de base du 14 juin 2021, 33% des événements prévus pour l'analyse finale), la médiane de SG n'était toujours pas atteinte dans aucun des deux groupes et il n'y avait pas de différence statistiquement significative (HR =0,52 [0,31-0,86]).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoire (analyse non hiérarchisée) à l'aide de 3 questionnaires, dont un spécifique au cancer du rein : le FKSI-DRS, l'EORTC QLQ-C30 et l'EQ-5D-5L. Du fait de leur caractère exploratoire, sans gestion de la multiplicité des tests, aucune conclusion ne peut être tirée sur ces critères

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude KEYNOTE-564

L'incidence des événements indésirables (EI) tous grades confondus était comparable entre les 2 groupes de traitement. (96,3% dans le groupe pembrolizumab et 91,3% dans le groupe placebo).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$ des patients) étaient les suivants :

– Dans le groupe pembrolizumab : la fatigue (29,7%), la diarrhée (26,6%), le prurit (22,7%), l'arthralgie (22,1%), l'hypothyroïdie (21,1%), et l'éruption cutanée (20,1%) ;

– Dans le groupe placebo : la fatigue (24,2%), et la diarrhée (22,6%).

➔ **EI de grade 3-5** : L'incidence des EI de grade 3-5 était plus élevée dans le groupe pembrolizumab comparée au groupe placebo (32,4% vs. 17,7%). Les EI de grade 3 à 5 les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 2\%$ des patients) étaient l'hypertension (comparable dans les 2 groupes : 2,9% vs. 2,6%) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (plus élevée dans le groupe pembrolizumab : 2,3% vs. 0,2%).

➔ **EIG** : L'incidence des EIG était plus élevée dans le groupe pembrolizumab comparée au groupe placebo (20,7% vs. 11,5%). Les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 1\%$ des patients) dans le groupe pembrolizumab étaient les suivants : lésion rénale aiguë (1,2% vs. 0%), insuffisance surrénalienne (1,2% vs. 0%), pneumonie (1,2% vs. 0,2%), colite (1,2% vs. 0,2%) et diabète acido-cétosique (1,0% vs. 0%).

➔ **Évènements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement** : Le nombre de patients ayant arrêté les traitements de l'étude en raison d'un EI était plus élevé dans le groupe pembrolizumab (21,1% vs 2,2%). Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$ des patients) conduisant à l'arrêt du pembrolizumab (liés ou non au traitement) étaient l'augmentation des ALAT (1,6% et 1,6%), l'insuffisance surrénalienne (1,0% et 1,2%) et la colite (1,0% et 1,0%).

➔ **Décès** : Deux décès dus à un EI ont été rapportés dans le groupe pembrolizumab (pneumonie et défaillance multi-organes) et 1 dans le groupe placebo (hémorragie intracrânienne) mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. De plus, deux décès ont été dus au COVID-19, un dans chaque groupe ; ils n'ont pas été rapportés comme des EI en raison

de leur date de survenue (>90 jours après la dernière dose de traitement), ni comme des EI liés au traitement de l'étude.

- **Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) du pembrolizumab** : Les EIIP du pembrolizumab étaient rapportés chez 35,7% des patients du groupe pembrolizumab et 6,9% des patients du groupe placebo. Dans le groupe pembrolizumab :
- les EIIP du pembrolizumab les plus fréquemment rapportés (incidence > 2% des patients) étaient les suivants : hypothyroïdie (21,1%) et hyperthyroïdie (12,7%).
 - les EIIP du pembrolizumab de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés étaient les réactions cutanées sévères (1,6%), le diabète de type 1 (1,8%) et l'insuffisance surrénalienne (1,2%).
- Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques de KEYTRUDA (pembrolizumab) de la version en vigueur du PGR européen (version 38.0 en date du 20 juillet 2023 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique, dont : 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

PSUR

L'évaluation du PSUR de KEYTRUDA couvrant la période du 4 septembre 2021 au 2 septembre 2022 s'est conclue par la recommandation suivante de l'EMA via son Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) le 14 avril 2023 : maintien de l'AMM sans modification des annexes d'AMM correspondantes.

3.4 Programme d'études

Hormis l'étude KEYNOTE-564 (en cours), il n'existe pas d'autre étude évaluant KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'évaluation.

4. Discussion

Au total, les résultats basés sur un essai comparatif de phase III, randomisée, comparative, en double aveugle, ont démontré la supériorité de pembrolizumab en monothérapie comme traitement adjuvant

dans le carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques en termes de survie sans maladie (critère de jugement principal) par rapport au placebo.

Cependant :

- Le critère de jugement principal (survie sans maladie), est un critère de jugement cliniquement pertinent dans ce contexte mais néanmoins intermédiaire.
- Il n'y a pas eu de démonstration de supériorité sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Les données en survie globale sont immatures.
- Cette étude a inclus uniquement des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (correspondant à 80% des carcinomes à cellules rénales). Aucune donnée n'est disponible dans les autres sous-types histologiques (l'indication de l'AMM est plus large que la population évaluée dans l'étude).
- L'essai a inclus une population à haut risque de rechute mais néanmoins hétérogène (pT2 grade4 OU pT3-4 OU N+ OU M+ opéré). Par ailleurs, les patients métastatiques pouvaient être inclus si les métastases pouvaient être complètement réséquées dans l'un des cas suivants : au moment de la néphrectomie (synchrone) ou dans le courant de l'année suivant la néphrectomie (métachrone).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbidité. Aucun impact sur la survie globale ou la qualité de vie n'a été démontré. En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical non couvert.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

En France, le cancer du rein est le 6^{ème} cancer le plus fréquent avec une incidence de 15 323 nouveaux patients diagnostiqués et 5 589 décès en 2018. La survie nette standardisée à 5 ans a été estimée à 70 % pour les cas diagnostiqués entre 2010 et 2015¹⁴. La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié en situation adjuvante chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. La prise en charge était limitée à une surveillance clinique et radiologique.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

¹⁴ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018.Rein. <https://www.santepublique-france.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-rein>

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'amélioration de la survie sans maladie aux patients dans la prise en charge du traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques, en considérant les résultats de l'étude KEYNOTE-564 ;
- sur la base des données cliniques disponibles, 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 ;
- et il comble un besoin médical non couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « du traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal **uniquement à cellules claires** à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques ».

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

6. Annexes

Puissance des tests :

Hypothèses	Nombre d'événements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral
Survie sans maladie	~265 événements (80%) de SSM au moment de l'AI1 ~332 événements de SSM au moment de l'analyse finale de la SSM	95%	HR : 0,67 Seuil α unilatéral = 0,025
Survie globale	~94 décès (47%) au moment de l'AI1	79%	HR : 0,67 Seuil α unilatéral = 0,025
	~132 décès (66%) au moment de l'AI2		
	~172 décès (86%) au moment de l'AI3		
	~200 décès au moment de l'analyse finale de la SG		

Analyse en sous-groupes de la SSM :

Les résultats des analyses en sous-groupes de SSM étant exploratoires, ils ne sont présentés qu'à titre informatif. Le bénéfice de pembrolizumab sur la SSM par rapport au placebo était cohérent dans l'ensemble des principaux sous-groupes.

Analyse en sous-groupe de la SSM évaluée par l'investigateur (Population ITT – Date de gel: 14 décembre 2020) – Etude KEYNOTE-564

