

Décision n°2024.0079/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 mars 2024.

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 (pembrolizumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), reçue le 21 décembre 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 décembre 2023 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 13 mars 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication « en association à la gemcitabine et au cisplatine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique », 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.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Le diagnostic du cancer des voies biliaires est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie, dont le pronostic est sombre (médiane de survie inférieure à 12 mois aux stades localement avancés ou métastatiques). Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients peut être altérée durablement.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une autre immunothérapie, IMFINZI (durvalumab), est recommandée, accessible, et prise en charge en accès précoce depuis le 22 septembre 2022.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.

- Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car une autre immunothérapie, IMFINZI (durvalumab), est déjà disponible pour laquelle les données avaient également démontré une supériorité en matière de survie globale par rapport à un traitement par chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine. Il n'existe aucune donnée disponible démontrant un avantage de KEYTRUDA (pembrolizumab) par rapport à IMFINZI (durvalumab), en matière d'efficacité ou de tolérance, dans le périmètre considéré de l'indication sollicitée. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient uniquement par rapport à la chimiothérapie seule qui n'est pas le standard de traitement actuel. Par conséquent, le besoin médical est partiellement couvert et KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut être considéré comme susceptible, en l'état des données disponibles, de venir le couvrir.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « en association à la gemcitabine et au cisplatine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 mars 2024.

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 13 mars 2024

→ Cancer des voies biliaires

→ Adulte

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « KEYTRUDA en association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résecable ou métastatique »

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

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

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une autre immunothérapie par IMFINZI (durvalumab) est disponible en accès précoce depuis le 22/09/2022 (Avis CT pour le droit commun datant du 21/06/2023). Aucune donnée disponible ne permet de montrer un avantage du pembrolizumab par rapport au durvalumab dans le périmètre considéré pour cette évaluation.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié : IMFINZI (durvalumab).

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas présumé innovant car :

- dans l'indication considérée, une immunothérapie est déjà disponible représentée par IMFINZI (durvalumab) et dont les données avaient déjà démontré une supériorité en termes de survie globale par rapport à un traitement par chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine.
- on ne dispose pas de donnée permettant d'attribuer un avantage au pembrolizumab (KEYTRUDA) par rapport à IMFINZI (durvalumab), en termes d'efficacité ou de tolérance dans le champ de l'indication de l'accès précoce sollicité.
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient uniquement par rapport à la chimiothérapie seule, qui n'est pas le standard de traitement actuel.

- Par conséquent, le besoin médical est partiellement couvert et KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut être considéré comme susceptible, en l'état actuel des données, de venir le couvrir.

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	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude KEYNOTE-966	9
3.3	Profil de tolérance	15
3.3.1	Etude KEYNOTE-966	15
3.3.2	Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	16
3.4	Données d'utilisation	16
3.5	Modification du parcours de soins	16
3.6	Programme d'études	16
4.	Discussion	16
6.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	17
6.1	Maladie grave, rare ou invalidante	17
6.2	Absence de traitement approprié	17
6.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
6.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
6.5	Recommandations	18
7.	Annexes	Erreur ! Signet non défini.

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « KEYTRUDA en association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résecable ou métastatique »
DCI (code ATC) Présentation concernée	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 mL (CIP : 34009 550 243 1 6)
Laboratoire	MSD France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/12/2023 PGR, suivi national de pharmacovigilance Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière • Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang • 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. [...] Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ». Pour plus de précision, se référer au 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.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : l'évaluation pour la prise en charge est en cours Pour les Etats-Unis : libellé superposable
Autres indications de l'AMM	KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans le traitement du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), du lymphome de Hodgkin classique, du carcinome urothélial, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC), du carcinome à cellules rénales (CCR), des cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), du cancer

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

	de l'endomètre et du cancer du col de l'utérus (cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 13 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Non

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer des voies biliaires ou cholangiocarcinome est un cancer qui se développe à partir des cellules biliaires, les cholangiocytes, qui tapissent la paroi des voies biliaires. Les voies biliaires sont les canaux qu'emprunte la bile pour être excrétée par le foie dans l'intestin au niveau du duodénum¹.

Le cholangiocarcinome représente le second cancer du foie après le carcinome hépatocellulaire. Il s'agit d'une tumeur dite « primitive » du foie par opposition aux métastases qui proviennent d'un cancer qui s'est développé dans un autre organe (colon, sein...)¹.

Les cancers des voies biliaires ou cholangiocarcinomes peuvent être subdivisés en 3 sous-groupes de facteurs de risque, de présentation et de pronostic différents : les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (péri-hilaires et distaux) et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intra-hépatique. Selon l'*American Joint Committee on Cancer*, le taux de survie à 5 ans est de 50 % pour le stade I, 30 % pour le stade II, 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV². Au stade avancé, stade auquel ils sont le plus souvent diagnostiqués, les cancers des voies biliaires sont incurables et engagent le pronostic vital à très court terme³. Aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois³, 4, 5, 6.

La majorité des patients atteints de cancers des voies biliaires (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic, et le taux de récurrence est élevé chez le faible nombre de patients pouvant subir une chirurgie potentiellement curative.

Épidémiologie

¹ AFEF. Le cholangiocarcinome : cancer des voies biliaires. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/cholangiocarcinome/>

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PEMAZYRE en date du 21 juillet 2021.

³ SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>

⁴ Malka D, Blanc JF, Boleslawski E, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Septembre 2023

⁵ C, Botticelli A, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future Prospects. *Cancer Management and Research* 2019;11:379–388.

⁶ Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28; 14(20): 3224–3230.

Le cancer des voies biliaires^{4, 7, 8} est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques⁹ et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques².

L'incidence de ces cancers augmente continuellement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme. Il existe une prédominance masculine (sexe-ratio de 2).

1.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires repose sur des recommandations :

- françaises : le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) sur les cancers des voies biliaires de 2023⁴ ;
- européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2022¹⁰ ;
- internationales du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2023¹¹.

Le seul traitement curatif des cancers des voies biliaires est la résection chirurgicale. Toutefois, seulement 10 à 40% des patients ayant un cholangiocarcinome peuvent en bénéficier au moment du diagnostic¹². Pour la plupart des patients, diagnostiqués à un stade avancé, la prise en charge consiste en une chimiothérapie à visée palliative en cas d'inéligibilité à la chirurgie. Le choix de la chimiothérapie dépend notamment de l'état général du patient et de l'existence ou non de métastases.

Selon les recommandations françaises (TNCD)⁴, le traitement de 1ère ligne est basé sur une chimio-thérapie palliative mais diffère selon l'indice de performance ECOG/OMS :

- **0-1 : immunothérapie par durvalumab ou pembrolizumab en association avec le protocole CISGEM (grade A)**
- **2 : gemcitabine en monothérapie (ou CISGEM) (grade B)**
- **3-4 : soins de support exclusifs (accord d'experts).**

Les options suivantes peuvent être proposées aux patients ayant une contre-indication :

- **Protocole GEMOX si le cisplatine est contre-indiqué ;**
- **Protocole CAPOX si la gemcitabine est contre-indiquée ;**
- **Gemcitabine si les platines sont contre-indiqués.**

Les recommandations européennes¹⁰ et américaines¹¹, sont en adéquation avec les recommandations françaises du TNCD : à savoir l'utilisation préférentielle de l'association durvalumab + gemcitabine + cisplatine en 1ère ligne de traitement du CVB et les chimiothérapies à base de gemcitabine, cisplatine, capecitabine et oxaliplatine comme alternatives thérapeutiques.

⁷ Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013 December; 145(6).

⁸ Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Clinical Liver Disease*, Vol 17, N°4, avril 2021.

⁹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

¹⁰ Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Nov 3:S0923-7534(22)04699-3. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Biliary Tract Cancers. V3.2023. 08/11/2023.

¹² Primrose, J.N., et al., Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2019. 20(5): p. 663-673.

En deuxième ligne et plus, les traitements ciblés sont recommandés en première intention (TNCD et ESMO). Ces traitements recommandés dépendent de la présence d'altérations moléculaires tumorales ciblables et sur l'indice de performance ECOG/OMS 0-2.

En France, seules trois thérapies ciblées ont l'AMM :

– PEMAZYRE (pemigatinib)² a reçu un SMR faible et une ASMR V en cas de non-éligibilité à un protocole FOLFOX et pour les sous-types de cholangiocarcinome intra-hépatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) en 2ème ligne et plus ;

TIBSOVO (ivosidénib)¹³ a reçu un SMR modéré et une ASMR IV dans le sous-groupe des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX ;

– KEYTRUDA (pembrolizumab)¹⁴ a reçu un avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR dont le cancer des voies biliaires non résécables ou métastatiques en 2ème ligne et plus.

Il est à noter que les recommandations américaines¹¹ préconisent également d'autres thérapies ciblées dès la 1ère ligne, en fonction des altérations moléculaires tumorales.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les alternatives de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique, utilisés en 1ère ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique.

La spécialité IMFINZI (durvalumab), disposant déjà d'une AMM dans ce contexte, est recommandée en 1^{ère} ligne de traitement en association au protocole de chimiothérapie CISGEM (cisplatine + gemcitabine), et a reçu un SMR important et une ASMR IV par rapport au protocole CISGEM¹⁵.

Outre le protocole CISGEM, les protocoles de chimiothérapies suivants sont utilisés dans cette population selon l'état général du patient.

- Gemcitabine en monothérapie
- En cas de contre-indication au cisplatine : GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine)
- En cas de contre-indication à la gemcitabine : CAPOX (capecitabine + oxaliplatine).

➔ Traitements non-médicamenteux

Pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, les traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent être discutés.

Pour le cholangiocarcinome intra-hépatique uniquement, THERASPHERE, dispositif médical composé de microsphères en verre, biocompatibles, contenant de l'yttrium-90, un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans aucune émission gamma primaire, est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou radioembolisation, aussi appelée « curiethérapie » qui

¹³ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à la spécialité TIBSOVO (ivosidénib). 20/12/2023.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab). 04/01/2023.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à la spécialité IMFINZI (durvalumab). 21/06/2023.

consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur, sans toutefois causer d'occlusion artérielle.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication retenue par la CNEDIMTS	Date de l'avis de la CNEDIMTS	Service attendu (SA)	Amélioration du service attendu (ASA)	Prise en charge
THERASPHERE (Microsphères d'Yttrium-90) Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG In- ternational (UK)	Première ligne de traitement pal- liatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récidive après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des pa- tients présentant : – Un état général préservé (in- dice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimio- thérapie concomitante ou in- dice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ; – Une absence de diffusion ex- tra-hépatique ; – Une charge tumorale <50% et un score Child-Pugh A-B.	28/01/2020	Suffisant (avec un ISP)	Amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chimio- thérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éli- gibles à une chimiothéra- pie.	Oui
	En deuxième ligne de traitement palliatif des cholangiocarci- nomes intrahépatiques, réfrac- taires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récidive après résection, sans association, chez des pa- tients présentant : – Un état général préservé (in- dice fonctionnel ≤1) ; – Une charge tumorale ≤25% et bilirubinémie ≤ 2 mg/dL.	28/01/2020	Insuffi- sant	-	Non

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (chimiothérapies et immunothérapie par durvalumab, IMFINZI). Néanmoins, il persiste un be-
soin médical non couvert à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité
de vie de ces patients.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur une **étude de phase III (KEYNOTE-966)**, de
supériorité, randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients atteints d'un cancer des voies
biliaires au stade localement avancé non résécable ou métastatique, en première ligne de traitement.

.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude KEYNOTE-966

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de gemcitabine et cisplatine par rapport au placebo en association à une chimiothérapie à base de gemcitabine et cisplatine, en termes de survie globale dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique.

L'étude a débuté le 24/09/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 15/12/2022.

Les principaux critères d'inclusions étaient :

- patients âgés de 18 ans ou plus ;
- cancer non résécable (localement avancé) ou métastatique (avancé) des voies biliaires, incluant les cholangiocarcinomes intra- ou extra-hépatiques et les cancers de la vésicule biliaire ;
- maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 évaluée par l'investigateur ;
- score de performance ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion ;

Les critères d'exclusion stipulaient les patients ayant reçu :

- un traitement systémique pour un cancer des voies biliaires non résécable (localement avancé) ou métastatique (avancé), à l'exception des traitements adjuvants ou néoadjuvants n'incluant pas de la gemcitabine ou du cisplatine et arrêté >6 mois avant le diagnostic de cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique ;
- un traitement par un anti-PD-1/PD-L1/PD-L2 ou un agent dirigé vers un autre stimulateur ou co-inhibiteur de récepteur des cellules T (CTLA-4, OX-40, CD137) ;
- une chimio-embolisation, une chirurgie palliative ou tout traitement expérimental pour un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique dans les 4 semaines précédant la randomisation ;
- une radiothérapie dans les 2 semaines précédant le début du traitement. Les patients devaient avoir récupéré de toute toxicité liée aux radiations, ne pas nécessiter de corticoïdes, et ne pas avoir eu de pneumopathie radio-induite. Une semaine de sevrage était autorisée pour la radiation palliative (≤ 2 semaines de radiothérapie) de tumeur autre que du système nerveux central, à la discrétion de l'investigateur. Une période de sevrage de 2 semaines était nécessaire pour des radiations de plus longue durée (> 2 semaines).
- une corticothérapie systémique (≥ 10 mg/j de prednisone ou équivalent) ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude ;
- une greffe ;
- une chirurgie majeure et n'ayant pas récupéré correctement de la procédure et/ou des complications avant le début du traitement

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe pembrolizumab + gemcitabine/cisplatine** : pembrolizumab 200 mg en perfusion IV, toutes les 3 semaines, à J1 de chaque cycle, en ajout à la gemcitabine 1000 mg/m² et au cisplatine 25 mg/m² (administrés aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours en perfusion IV) jusqu'à 8 cycles maximum pour le cisplatine (*posologie recommandée*)
- **Groupe placebo + gemcitabine/cisplatine** : placebo en perfusion IV, toutes les 3 semaines, à J1 de chaque cycle, en ajout au cisplatine 25 mg/m² et à la gemcitabine 1000 mg/m²

(administrés aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours e perfusion IV) jusqu'à 8 cycles maximum pour le cisplatine (*posologie recommandée*).

Les traitements par pembrolizumab/placebo et gemcitabine étaient administrés jusqu'à progression de la maladie, la survenue d'un évènement indésirable inacceptable, d'une maladie intercurrente nécessitant l'interruption du traitement de l'étude, du retrait du patient de l'étude (choix du patient ou de l'investigateur), à la survenue d'une grossesse, à la non-adhérence aux traitements ou aux procédures de l'étude ou à l'issue des 35 cycles de pembrolizumab/placebo.

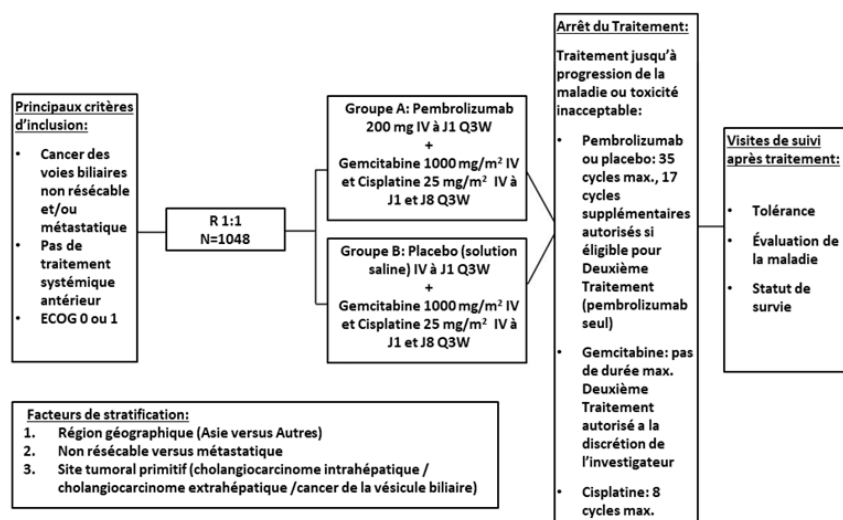


Figure 1. Schéma de l'étude KEYNOTE-966

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Région géographique (Asie *versus* autre) ;
- Statut de la maladie (localement avancé non résecable *versus* métastatique) ;
- Site tumoral primitif (cholangiocarcinome intrahépatique, cholangiocarcinome extra-hépatique, cancer de la vésicule biliaire).

Le *switch* entre les groupes de traitement n'était pas permis dans cette étude.

Population de l'étude

Un total de 1 069 patients a été randomisé avec 533 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (gemcitabine/cisplatine) et 536 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie (gemcitabine/cisplatine).

A la date du dernier gel de base (correspondant à l'analyse finale de la survie globale ; 15/12/2022), la proportion de patients toujours en cours de traitement au moment de l'analyse était de 5,1 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 4,3% dans le groupe placebo + chimiothérapie. Le principal motif d'arrêt de traitement dans les deux groupes était la progression radiologique de la maladie (61,2 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 66,3% dans le groupe placebo + chimiothérapie).

La durée médiane de suivi a été de 12,7 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 10,9 mois dans le placebo + chimiothérapie.

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Pembrolizumab + chimiothérapie N=533	Placebo + chimiothérapie N=536	Total N=1069
--	---	-----------------------------------	-----------------

Age, ans			
Médiane (Min-Max)	64 (23 – 85)	63 (28 – 84)	64 (23 – 85)
< 65 ans, n (%)	50,5	55,6	53,0
≥ 65 ans, n (%)	49,5	44,4	47,0
Sexe, n (%)			
Homme	280 (52,5)	272 (50,7)	552 (51,6)
Région géographique, n (%)			
Asie	242 (45,4)	244 (45,5)	486 (45,5)
Autre	291 (54,6)	292 (54,5)	583 (54,5)
Site tumoral primitif, n (%)			
Cholangiocarcinome intrahépatique	320 (60,0)	313 (58,4)	633 (59,2)
Cholangiocarcinome extra hépatique	98 (18,4)	105 (19,6)	203 (19,0)
Tumeur de la vésicule biliaire	115 (21,6)	118 (22,0)	233 (21,8)
Stade de la maladie, n (%)			
Localement avancé	60 (11,3)	66 (12,3)	126 (11,8)
Métastatique	473 (88,7)	470 (87,7)	943 (88,2)
Score ECOG, n (%)			
0	258 (48,4)	228 (42,5)	486 (45,5)
1	274 (51,4)	308 (57,5)	582 (54,4)
≥ 2	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Hépatite B virale, n (%)			
Infection par le Virus de l'Hépatite B (VHB)	164 (30,8)	165 (30,8)	329 (30,8)
Hépatite C virale, n (%)			
Infection par le Virus de l'Hépatite C (VHC)	19 (3,6)	14 (2,6)	33 (3,1)
Statut de consommation d'alcool, n (%)			
N'a jamais consommé d'alcool	282 (52,9)	316 (59,0)	598 (55,9)
Consomme de l'alcool	251 (47,1)	219 (40,9)	470 (44,0)
Statut PD-L1, n (%)			
CPS<1	113 (21,2)	110 (20,5)	223 (20,9)
CPS≥1	363 (68,1)	365 (68,1)	728 (68,1)
CPS<10	273 (51,2)	289 (53,9)	562 (52,6)
CPS≥10	203 (38,1)	186 (34,7)	389 (36,4)
Indéterminé	57 (10,7)	61 (11,4)	118 (11,0)

L'âge médian (min – max) était de 64 ans (23- 85 ans), avec 47% des patients âgés de 65 ans ou plus). L'origine géographique était l'Asie pour 45,5 % des patients.

Le cholangiocarcinome intrahépatique était l'entité la plus fréquente (59,2%) suivi par la tumeur de la vésicule biliaire (21,8%) puis par le cholangiocarcinome extrahépatique (19,0%).

Les traitements systémiques antérieurs comprenaient notamment une chimiothérapie cytotoxique adjuvante (8,9% des patients), une chimiothérapie néoadjuvante (0,4 %) et une radiothérapie (4,6%) ;

29,8 % des patients avaient subi antérieurement des interventions chirurgicales pour leur cancer des voies biliaires.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), définie par le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause (Population ITT).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

- **la survie sans progression (SSP)** évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI), définie par le délai entre la randomisation et la progression objective selon les critères RECIST1.1 ou le décès quelle qu'en soit la cause;
- **le taux de réponse globale (TRG)** évalué par un CRI selon les critères RECIST 1.1 et défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) comme meilleure réponse globale, selon les critères RECIST v1.1.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Deux analyses intermédiaires (AI-1 et AI-2) et une analyse finale (AF) étaient prévues pour l'évaluation de l'efficacité :

- AI-1 : cette première analyse constituait une analyse intermédiaire pour évaluer la SG et une analyse finale pour évaluer la SSP et le TRG. Il était prévu que l'AI-1 ait lieu lorsqu'environ 585 événements de SG auront été rapportés et qu'environ 26 mois de suivi soient écoulés depuis le début de la randomisation. Lorsqu'une supériorité de la SG était établie (pouvant arriver à l'AI1, AI2 ou à l'AF), cette analyse était considérée comme l'analyse finale de la SSP et du TRG ;
- AI-2 : cette analyse intermédiaire était prévue lorsque 695 événements de SG auront été rapportés et qu'environ 32 mois de suivi soient écoulés depuis le début de la randomisation ;
- AF : cette analyse était prévue lorsque 818 événements de SG auront été rapportés et qu'environ 38 mois de suivi soient écoulés depuis le début de la randomisation ;

Les résultats des AI étaient revus par un Comité externe de surveillance des données (eDMC) avec possibilité d'arrêt prématuré de l'étude.

Concernant le contrôle de la multiplicité des analyses, une méthode séquentielle a été utilisée pour ajuster les analyses intermédiaires et l'analyse finale contrôlée à un seuil de significativité unilatéral de 0,025.

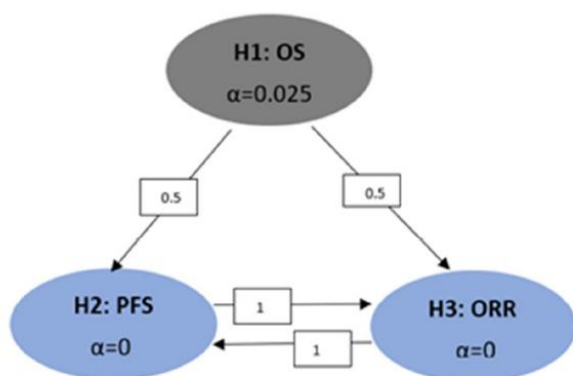


Figure 2. Gestion du risque alpha dans l'étude KEYNOTE-966

Un risque alpha de 2,5 % (unilatéral) a été alloué pour l'analyse de la SG. Un risque alpha de 1,25 % (unilatéral) a été alloué à la SSP en cas de significativité de la SG seule, ou un risque alpha de 2,5 %

(unilatéral) été recyclé en cas de significativité de la SG et du TRG. Le même principe a été appliquée pour l'analyse du TRG.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal est basée sur une extraction de base du 15/12/2022 et constituait l'analyse finale.

Après un suivi médian de 12,7 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 10,9 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie, un total de 857 décès a été rapporté sur les 818 décès attendus : 414 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (77,7%) versus 443 dans le groupe placebo + chimiothérapie (82,6%).

Pembrolizumab en association avec la chimiothérapie (gemcitabine et cisplatine) a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule (gemcitabine et cisplatine) sur la survie globale : $HR_{\text{stratifié}} = 0,83$; $IC_{95\%} [0,72 ; 0,95]$; $p=0,0034$. La médiane de survie globale a été de 12,7 mois $IC_{95\%} [11,5 ; 13,6]$ dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 10,9 mois $IC_{95\%} [9,9 ; 11,6]$ dans le groupe placebo + chimiothérapie, soit une différence en valeur absolue de 1,8 mois en faveur du groupe pembrolizumab + chimiothérapie.

La survie à 24 mois était d'environ 24,9 % ($IC_{95\%} [21,2 ; 28,8]$) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus environ 18,1 % ($IC_{95\%} [14,8 ; 21,7]$) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Les résultats de plusieurs analyses en sous-groupes prévues au protocole sont exploratoires, l'étude n'ayant pas été construite pour conclure sur les différents sous-groupes. Les résultats de ces analyses ne seront donc pas décrits.

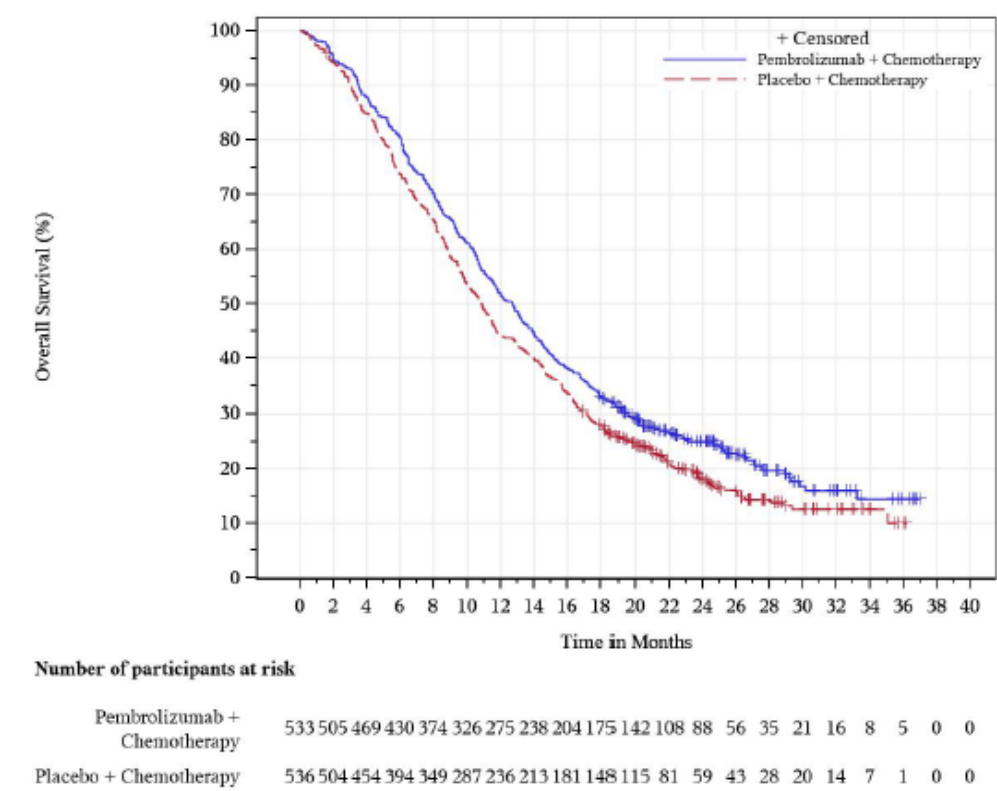


Figure 3. Courbes de Kaplan Meier de la SG du groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus le groupe placebo + chimiothérapie, population ITT (*cut-off* du 15/12/2022)

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

L'analyse des critères de jugement secondaires est basée sur une extraction de base du 15/12/2021 qui constituait l'analyse finale. Pour ces analyses, le suivi médian était de 13,6 mois dans les deux groupes.

– Survie sans progression

Un total de 752 événements de progression a été rapporté : 361 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 391 dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et le groupe placebo + chimiothérapie sur la survie sans progression : $HR_{\text{stratifié}}=0,86$; $IC_{95\%}$ [0,75 ; 1,00] ; $p = 0,0225$ [$>0,0125$, seuil pré spécifié]]. La médiane de survie sans progression a été de 6,5 mois $IC_{95\%}$ [5,7 ; 6,9] dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 5,6 mois $IC_{95\%}$ [5,1 ; 6,6] dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Il est à noter que plusieurs analyses de sensibilités ont été réalisées, additionnelles à l'analyse principale, et qui ne contrôlent pas l'inflation du risque alpha. Elles ne seront pas décrites.

– Taux de réponse globale (TRG)

Au total, une réponse objective a été obtenue chez 153 patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie (TRG = 28,7 % ; $IC_{95\%}$ [24,9 ; 32,8]) et 153 patients du groupe placebo + chimiothérapie (TRG = 28,5 % ; $IC_{95\%}$ [24,8 ; 32,6]). Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et le groupe placebo + chimiothérapie sur taux de réponse globale ($p = 0,4735$).

Une réponse complète a été rapportée chez 11 patients (2,1 %) du pembrolizumab + chimiothérapie et 7 patients (1,3 %) du groupe placebo + chimiothérapie. Une réponse partielle a été rapportée chez 142 patients (26,6 %) du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 146 patients (27,2 %) du groupe placebo + chimiothérapie. Le détail du type de réponse obtenu est présenté en annexe de l'avis.

Traitements ultérieurs

Au total, 253 patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie (47,5 %) et 261 patients du groupe placebo + chimiothérapie (48,7 %) ont reçu un traitement anticancéreux après l'arrêt du traitement de l'étude :

- Une chimiothérapie pour respectivement 230 patients de chaque groupe ;
- Une immunothérapie pour respectivement 26 patients et 38 patients (notamment nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, trastuzumab) ;
- Une autre thérapie pour respectivement 49 patients et 68 patients (notamment dabrafénib, lenvatinib, ivosidénib, ...).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-966 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : EORTC-QLQ-C30¹⁶, EORTC QLQ-BIL21¹⁷ et EQ-5D-5L¹⁸. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

2.3 Profil de tolérance

2.3.1 Etude KEYNOTE-966

La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 1 063 patients : 529 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 534 dans le groupe placebo + chimiothérapie.

A l'extraction de base du 15/12/2022, le nombre médian de cycles de chimiothérapie reçus était de 9 cycles dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 8 cycles dans le groupe placebo + chimiothérapie. La durée médiane d'exposition au traitement (min – max) était de 6,37 mois (0,03 – 36,40) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 5,54 mois (0,03 – 30,62) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement (99,1 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 99,6 % dans le groupe placebo + chimiothérapie) avec une proportion similaire de patients ayant rapporté un EI de grades 3-5 respectivement de 85,3 % et 84,1 % dans les groupes pembrolizumab + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie.

Les **EI (toutes causes) les plus fréquents** ont été d'ordre hématologique avec une neutropénie (62,4 % vs 61,2 %), une anémie (61,1 % vs 58,6 %), une thrombopénie (39,9 % vs 39,7 %), ainsi que des nausées (44,0 % vs 46,1 %), de la fatigue (35,3 % vs 32,2 %), de la constipation (35,2 % vs 35,6 %), une diminution de l'appétit (27,2 % vs 29,0 %), etc...

Les **EI considérés comme liés aux traitements** plus fréquemment rapportés (>20% des patients d'un groupe), ainsi que les EI de grades 3-5 considérés comme liés au traitement étaient également d'ordre hématologique.

La fréquence des **EI graves (EIG)** a été similaire entre les groupes de traitement (52,2 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 49,3 % dans le groupe placebo + chimiothérapie). Les EIG considérés comme liés au traitement avaient des fréquences similaires dans les groupes pembrolizumab + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie (22,9 % vs 15,7 %) et étaient principalement d'ordre hématologique.

¹⁶ EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item*) : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible.

¹⁷ EORTC QLQ-BIL21 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer*) : module complémentaire du questionnaire générique EORTC QLQ-C30 pour les patients atteints de cholangiocarcinome et de cancer de la vésicule biliaire.

¹⁸ EQ-5D-5L évalue 5 items représentant 5 dimensions : la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'inconfort et l'anxiété et la dépression. La version à 5 niveaux (EQ-5D-5L) repose sur 5 modalités de réponses : la réponse se fait sur des échelles en 5 points (1 : pas de problème ; 2 : problèmes légers ; 3 : problèmes modérés ; 4 : problèmes sévères ; 5 : problèmes extrêmes ou incapacité totale), et donne lieu à un « score », ou « un code résumé » sous forme de 5 chiffres consécutifs, correspondant aux 5 réponses. Cette évaluation est complétée par une échelle visuelle analogique (0 étant le pire état possible et 100 le meilleur).

Les EI ayant conduit à l'arrêt d'un du traitement ont concerné 26,1% des patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 22,8% du groupe placebo + chimiothérapie.

Au total, 80 patients sont décédés suite à un EI :

- 31 (5,9 %) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie, dont 8 ont été jugés relié au traitement ;
- 49 (9,2 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie, dont 3 a été considéré comme lié au traitement.

Les EI ayant conduit au décès et considérés comme liés au traitement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie étaient : abcès abdominal, cholangite, infections des voies respiratoires inférieures, progression de néoplasme malin, infarctus du myocarde, pneumonie virale, pneumopathie et choc septique (1 patient chacun). Les décès considérés comme liés au traitement survenus dans le groupe placebo + chimiothérapie étaient : un syndrome hépato-rénal, un sepsis et une hémorragie gastro-intestinale haute.

2.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

KEYTRUDA (pembrolizumab) fait l'objet d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) dans le cadre de la procédure d'AMM européenne. La version en vigueur du PGR européen est en date du 09 novembre 2023.

Risques importants identifiés	Effets indésirables à médiation immunitaire
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

2.4 Données d'utilisation

Sans objet.

2.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

2.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

3. Discussion

Au total, KEYTRUDA (pembrolizumab), associé à la chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine, a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie gemcitabine/cisplatine + placebo dans une étude de phase 3 (KEYNOTE-966), randomisée, en double aveugle menée

chez 1069 patients non précédemment traités pour un cancer des voies biliaires au stade localement avancé ou métastatique : $HR_{\text{stratifié}} = 0,83$; $IC_{95\%} [0,72 ; 0,95]$; $p=0,0034$. La médiane de survie globale a été de 12,7 mois $IC_{95\%} [11,5 ; 13,6]$ dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 10,9 mois $IC_{95\%} [9,9 ; 11,6]$ dans le groupe placebo + chimiothérapie, soit **une différence de médiane de 1,8 mois en valeur absolue** en faveur du groupe pembrolizumab + chimiothérapie.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- un gain de survie globale médiane modeste en valeur absolue de 1,8 mois en faveur du groupe pembrolizumab + chimiothérapie après un suivi médian d'environ 12 mois ;
- des incertitudes quant à la transposabilité des résultats à la population non asiatique, qui représentait que la moitié de l'effectif, avec des analyses exploratoires en sous-groupes suggérant un bénéfice moindre dans cette dernière.
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie.
- **Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la mortalité. L'impact sur la morbidité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

4. 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 :

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare (incidence annuelle en France estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques) et invalidante dans la mesure où le diagnostic du cancer des voies biliaires est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie, et dont le pronostic est sombre. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients peut être altérée durablement.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une autre immunothérapie par durvalumab (IMFINZI) est recommandée, accessible, et prise en charge en accès précoce depuis le 22/09/2022 (Avis CT pour le droit commun 21/06/2023). Aucune donnée disponible ne permet de montrer un avantage du pembrolizumab par rapport au durvalumab dans le périmètre considéré pour cette évaluation.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié : IMFINZI (durvalumab,).

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

Ce médicament n'est pas présumé innovant car :

- dans l'indication considérée, une immunothérapie est déjà disponible : IMFINZI (durvalumab) et dont les données avaient déjà démontré une supériorité en termes de survie globale par rapport à un traitement par chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine.
- On ne dispose pas de donnée permettant d'attribuer un avantage à KEYTRUDA (pembrolizumab) par rapport à IMFINZI (durvalumab), en termes d'efficacité ou de tolérance dans le champ de l'indication de l'accès précoce sollicité.
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient uniquement par rapport à la chimiothérapie seule qui n'est pas le standard de traitement actuel.
- Par conséquent, le besoin médical est partiellement couvert et KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut être considéré comme susceptible, en l'état actuel des données, de venir le couvrir.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « En association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique ».

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.