
KEYTRUDA (pembrolizumab)

Accès précoce

KEYTRUDA, en association avec une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récurrent ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD L1 avec un CPS ≥ 1 .

Résumé du rapport final

Sur les données disponibles du 21 Septembre 2022 au 04 Juillet 2023

1- Introduction

Le [07/09/2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans l'indication suivante :

- KEYTRUDA en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récurrent ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

La mise à disposition de KEYTRUDA dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a débuté le 21 septembre 2022 et a pris fin le 4 juillet suite à la publication du JO de prise en charge dans le droit commun.

2- Données recueillies

Dans ce rapport, les données présentées couvrent la période totale du programme, soit du 21 septembre 2022 au 4 juillet 2023 (date limite de nouvelles demandes d'accès).

Les analyses sont basées sur les données des patientes ayant un formulaire de demande d'accès au traitement dûment complété et validé (signé à la fois par le médecin et le pharmacien).

a. Caractéristiques des nouveaux patients

Suivi des patients

Sur la période du 21 septembre 2022 au 04 juillet 2023, 619 demandes d'accès au KEYTRUDA, émanant de 301 prescripteurs exerçant dans 198 centres hospitaliers français, ont été reçues dont 567 ont été approuvées.

Sur les 52 demandes qui n'étaient pas approuvées :

- 49 (94,2%) patientes n'avaient pas de double signature sur la demande d'accès au traitement¹
- 3 (5,8%) patientes ne répondaient pas aux critères d'éligibilité.

Caractéristiques générales des patients

¹Pendant toute la durée du programme et afin d'assurer l'accès des patientes au traitement, les médecins/pharmaciens ont reçu un message pour signer la demande d'accès qui avait déjà été signée par leur collègue. S'ils n'avaient pas signé dans les 5 jours suivant la date de création de la demande, un email leur était envoyé pour les alerter. De plus, une surveillance à distance a été effectuée par la CRO pour suivre les demandes non signées ou les formulaires de demande incomplets.

L'analyse des caractéristiques générales des patientes et de la maladie porte sur un total de 567 patientes pour lesquels une demande d'accès au traitement a été autorisée. L'âge médian était de 57 ans (intervalle interquartile (IQR) de 48 à 66 ans).

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 567 patientes :

- Le temps médian entre la date de premier diagnostic du cancer du col de l'utérus et la date d'accès au traitement était de 24,7 mois (minimum : 0,0 – maximum : 564,4 mois) chez 566 patientes avec une date complète renseignée ;
- Au moment de la demande d'accès, 58,6% des patientes (N=332) avaient un cancer métastatique, 28,2% (N=160) avaient un cancer persistant ou récidivant avec des métastases distantes et 13,2% (N=75) avaient un cancer persistant ou récidivant sans métastase.
- L'histologie de la maladie était : un carcinome épidermoïde pour 79,5% des patientes (N=451), un adénocarcinome pour 16,8% (N=95), une histologie non spécifique pour 1,8% (N=10), à la fois un adénocarcinome et un carcinome épidermoïde pour 1,2% (N=7), et un adénocarcinome épidermoïde pour 0,7% (N=4).
- Plus d'un quart des patientes, soit 167 patientes (29,5%), ont été diagnostiqués au stade IVB (propagation hors du bassin ou métastases vers des organes distants), suivies de 123 patientes (21,7%) diagnostiquées au stade IIIC (atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques), 81 patientes (14,3%) diagnostiquées au stade IIB (atteinte paramétriale), 72 patientes (12,7%) diagnostiquées au stade IVA (atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum), 60 patientes (10,6%) diagnostiquées au stade IB (lésion microscopique cliniquement visible), 21 patientes (3,7%) diagnostiquées au stade IIIB (atteinte pelvienne, hydronéphrose), 18 patientes (3,2%) diagnostiquées au stade IIIA (atteinte du tiers inférieur du vagin) et 12 patientes (2,1%) diagnostiquées au stade IIA (atteinte des deux tiers supérieurs du vagin).
- Les métastases étaient localisées principalement dans les ganglions lymphatiques (66,5%, n=377), le péritoine (28,2%, n=160) et les poumons (27,3%, n=155).
- Le score de performance ECOG était de 0-1 pour 522 patientes (92,1%) et ≥ 2 pour 45 patientes (7,9%).
- Les scores CPS de PD-L1 des patientes étaient : 22,8% (n=129) entre [1-5[, 17,3% (n=98) entre [5-10[, 19,9% (n=113) entre [10-20[, 9,3% (n=53) entre [20-30[, 8,8% (n=50) entre [30-40[, 4,9% (n=28) entre [40-50[, et 16,9% (n=96) ≥ 50 .
- Concernant les comorbidités, plus de la moitié étaient non-fumeuses (N=312, 55,0%), et 54,7% des patientes (N=310) avaient une infection au papillomavirus humain documentée, 1,1% (N=6) une infection au VIH, et 0,5% (N=3) une hépatite.

Caractéristiques des prescripteurs

Cette population de 567 patientes a été prise en charge par 301 (63,6%) prescripteurs. Parmi les prescripteurs, une grande majorité d'entre eux, soit 271 (90,0%), sont des médecins oncologues, tandis que les 30 (10,0%) restants sont des oncologues radiothérapeutes.

Leur lieu d'exercice, issu de la base de données gouvernementale² et classant les centres en fonction de leur numéro FINESS, était réparti comme suit :

- 33,8% (N=67) dans des centres hospitaliers ;
- 30,8% (N=61) dans des établissements de Soins pluridisciplinaires ;
- 16,7% (N=33) dans des centres hospitaliers régionaux ;
- 11,1% (N=22) dans des centres de lutte contre le cancer ;
- 4,0% (N=8) dans des établissements de soins médicaux.
- 3,0% (N=6) dans d'autres types d'établissements.

Les régions de France les plus représentées, en nombre de centres dans cet accès précoce, étaient l'Île-de-France (36 centres, 18,2%), Auvergne-Rhône-Alpes (27 centres, 13,6%), Nouvelle-Aquitaine (22 centres, 11,1%) et l'Occitanie et Provence-Alpes- Côte d'Azur avec 20 centres pour chacune (10,1%). Les hôpitaux étaient moins représentés à La Martinique, la Corse, la Guadeloupe et La Réunion avec respectivement, un seul centre participant (0,5%).

Ce programme compte le plus de patientes dans les régions suivantes : Île-de-France avec 96 patientes, Occitanie avec 70 patientes (16,9%), Nouvelle-Aquitaine avec 62 patientes (10,9%), Provence-Alpes-Côte d'Azur avec 55 patientes (9,7%) et Auvergne-Rhône-Alpes avec 54 patientes (9,5%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Lors de la demande d'accès au traitement, KEYTRUDA a été prescrit pour 567 patientes adultes (27 – 87 ans). Parmi elles, 561 (98,9 %) devaient recevoir KEYTRUDA à une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines et 6 patientes (1,1 %) devaient recevoir KEYTRUDA à une posologie de 400 mg, toutes les 6 semaines (Tableau 1).

Tableau 1. Posologie de KEYTRUDA (pembrolizumab)

Variables	Total (N=567 patientes)
Posologie prescrite pour KEYTRUDA (Pembrolizumab)	
N (manquant)	567 (0)
200 mg toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	561 (98,9%)
400 mg toutes les 6 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	6 (1,1%)

Traitements antérieurs

² Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

Parmi les 567 patientes incluses dans le programme, 410 (72,3%) ont reçu au moins un traitement antérieur au moment de la demande d'accès, dont les plus fréquents étaient : chimio-radiothérapie pour 181 patientes (44,1%), chimio-radiothérapie et chirurgie pour 62 patientes (15,1%), et chimio-radiothérapie et curiethérapie pour 30 patientes (7,3%).

Chimiothérapie associée au KEYTRUDA

Sur les 567 patientes, 46,2% prenaient uniquement du carboplatine/cisplatine-paclitaxel, 38,6% prenaient du carboplatine/cisplatine-paclitaxel en association avec du bevacizumab, et 15,2% recevaient un traitement différent, soit une posologie différente de l'un des protocoles principaux, soit une association médicamenteuse différente.

Arrêt définitif du traitement

Au cours de la période couverte par ce rapport, 72 arrêts définitifs du traitement ont été rapportés (12,7% des patientes). Ces patientes recevaient KEYTRUDA à une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines.

Les raisons d'arrêt du traitement les plus fréquentes étaient :

- Arrêt lié à la progression de la maladie (N=41 ; 56,9%),
- Décès (N=18 ; 25,0%),
- Arrêt lié à un effet indésirable (N=5 ; 6,9%),

La majorité des décès, 15 (83,3%), étaient liés à la progression de la maladie. Un décès a été causé par la détérioration de l'état général de la patiente, un deuxième a été causé par une raison autre (non liée à un événement indésirable connexe ni à la progression de la maladie), à savoir un choc septique, et une dernière patiente est décédée pour une raison inconnue.

c. Données nationales de pharmacovigilance

Pendant la période couverte par ce rapport, entre le 21 septembre 2022 et le 31 juillet 2023, 14 patientes ont déclaré des événements indésirables liés au traitement (évalués en tant que tel par le rapporteur), incluant 7 cas graves. Un seul cas a conduit au décès de la patiente.

Les cas présentés dans cette section ont été reçus directement par MSD France dans le cadre de cet accès précoce ou par Eudravigilance s'il était clairement identifié que les patientes étaient incluses dans cet accès précoce. C'est pourquoi il n'est pas possible de comparer les événements indésirables présentés ici avec ceux présentés dans la section précédente « Arrêts de traitement », où seuls les événements indésirables rapportés via les questionnaires d'arrêt sont présentés.

Les périodes couvertes par le rapport sur les données de pharmacovigilance vont du 21 septembre 2022 au 31 juillet 2023, la plateforme de l'accès précoce étant ouverte jusqu'au 31 juillet 2023.

Tableau 2 : Nombre de cas liés

Nombre total de cas liés	Nombre total de cas liés graves	Nombre total de cas liés qui ont conduit à un décès
14*	7	1

Le Tableau 3 décrit le nombre de cas d'effets indésirables liés au traitement, présentés par discipline médicale (SOC - *System Organ Classes*), par gravité et caractère attendus/inattendus.

Tableau 3 : Nombre d'effets indésirables présentés par SOC (System Organ Class)

SOC	Terme préférentiel (Preferred Term : PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
		Listé	Non listé	Listé	Non listé	Listé	Non listé
Troubles endocriniens	Insuffisance surrénalienne	2	0	0	0	2	0
	Hyperthyroïdie immunitaire	1	0	0	0	1	0
	Hypothyroïdie immunitaire	1	0	0	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	1	0	0	0	1	0
Troubles hépatobiliaires	Hépatotoxicité	0	1	0	0	0	1
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	1	0	0	0	1	0
Blessures, empoisonnement et complications	Utilisation du produit dans une indication non approuvée	0	0	0	7	0	7
Investigations	Diminution du taux de corticotrophine sanguin	0	1	0	0	0	1
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	Progression des néoplasmes malins	0	2	0	0	0	2
Troubles du système nerveux	Névralgie	0	1	0	0	0	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Maladie pulmonaire interstitielle	1	0	0	0	1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée maculopapuleuse	1	0	0	0	1	0

Affections vasculaires	Rougeur	0	1	0	0	0	1
Total		8	6	0	7	8	13
						21	

3- Conclusion

Le présent rapport fournit les résultats finaux de la collecte de données associée à l'accès précoce de KEYTRUDA, en association avec une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récurrent ou métastatique chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

Il s'agit des premières données françaises en vie réelle pour KEYTRUDA en association à la chimiothérapie avec ou sans bevacizumab pour cette indication. Ces données ont été recueillies auprès de 567 patientes dans 198 centres français répartis sur l'ensemble du territoire.

Le nombre de patients et la dynamique des demandes d'accès à KEYTRUDA validées objectivent le besoin de santé publique non couvert.

KEYTRUDA a été prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, au mode d'administration et aux contre-indications indiqués dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Les caractéristiques des patientes incluses dans cet accès précoce sont cohérentes avec les patientes incluses dans l'essai clinique international KEYNOTE-826 (PD-L1 avec un CPS ≥ 1) :

- La moyenne d'âge des patientes incluses est supérieure à 51 ans (57,1 ans (27 – 87) dans l'AP, 51 ans (25 – 82) dans l'essai clinique KEYNOTE 826 avec un CPS ≥ 1)
- La majorité des patientes présentaient un statut ECOG 0-1 (92,1% dans l'AP, 100% dans l'essai clinique KEYNOTE 826 avec un CPS ≥ 1)
- Les traitements antérieurs les plus reçus étaient la chimioradiothérapie seule (44,1% dans l'AP, 39,9% dans l'essai clinique KEYNOTE 826 avec un CPS ≥ 1) et la chimioradiothérapie + chirurgie (15,1% dans l'AP, 17,1% dans l'essai clinique KEYNOTE 826 avec un CPS ≥ 1)

Sur l'ensemble de la période, 7 cas graves liés au traitement ont été signalés et un cas d'issue fatale lié au traitement a été rapporté.

Enfin, les résultats de l'accès précoce reflètent une similitude dans les caractéristiques des patientes incluses et dans l'utilisation du bevacizumab par rapport à la population incluse dans l'essai clinique KEYNOTE 826. La confiance dans les résultats de l'analyse est en outre renforcée par le bon maillage des centres sur le territoire et par type de centre. Les résultats finaux de cet accès précoce ne sont pas de nature à modifier les conclusions rendues par la Commission de la Transparence dans son avis du 14 septembre 2022.