
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce Keytruda (pembrolizumab)

Rapport final

Couvrant la période du 12/04/2022 au 04/07/2023

1- Introduction

Le [17/03/2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM, [pour le médicament [KEYTRUDA, 25mg/ml solution à diluer pour perfusion] dans l'indication[: en association au lenvatinib, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.]]

KEYTRUDA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans cette indication le 15 novembre 2021.

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation précoce a commencé le 30 mars 2022 et a pris fin le 4 juillet 2023 suite à la publication dans le Journal Officiel de la prise en charge dans le droit commun.

Un premier rapport couvrant la période du 12 avril 2022 au 26 août 2022 a été soumis aux autorités le 17 novembre 2022. Ce rapport final couvre la période totale du programme ainsi que la période du 27 août 2022 au 04 juillet 2023 (date de publication de la prise en charge dans le droit commun de l'indication au Journal Officiel).

2- Données recueillies

Dans ce second et dernier rapport, les données présentées reprennent les informations relatives aux patientes incluses dans le programme d'accès précoce (AP) sur la seconde période nommée P2 (inclusion des patientes entre le 27/08/2022 et le 04/07/2023) et aux patientes incluses sur la période totale de l'AP nommée P. Totale (inclusion entre le 12/04/2022 et le 04/07/2023).

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

a. Caractéristiques générales des patientes / prescripteurs

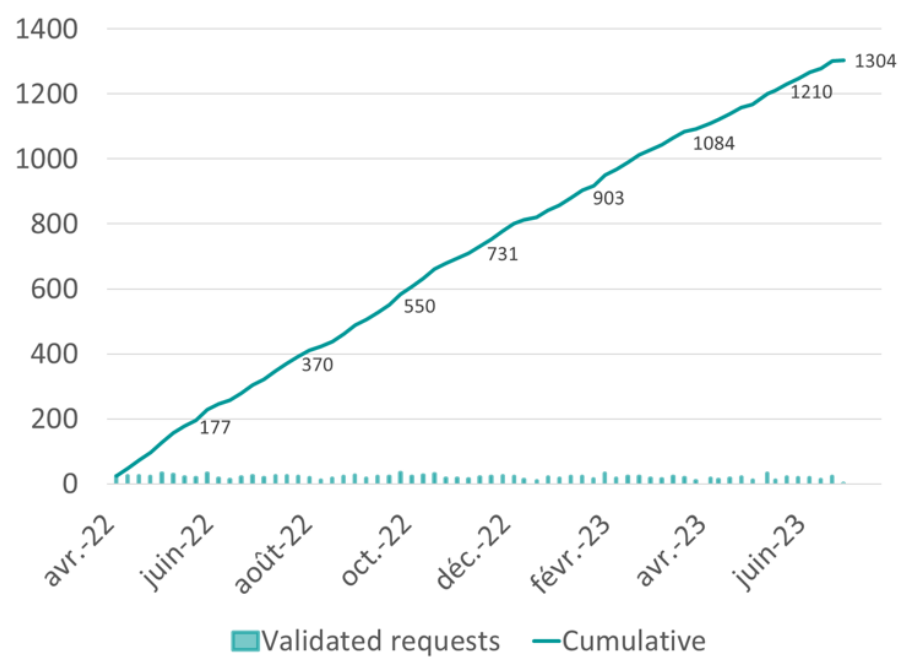
Suivi des patientes

Sur la période totale, le laboratoire MSD a reçu des demandes d'accès au pembrolizumab pour 1359 patientes.

Parmi ces demandes, 1304 demandes ont été approuvées (871 sur la période du 27/08/2022 au 04/07/2023, soit P2) (Figure 1).

Parmi les 1304 patientes avec une demande approuvée, aucune donnée n'est manquante à l'inclusion, et ce, quelle que soit la variable.

Figure 1 - dynamique d'inclusion des patientes au cours du temps



Caractéristiques générales des patientes

Conformément aux recommandations de la HAS, l'analyse des caractéristiques générales des patientes repose sur l'ensemble des patientes ayant une demande d'accès au traitement approuvée.

Un total de 1304 patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ont reçu une autorisation d'accès au traitement.

Au total,

- La population est âgée de 25 à 93 ans, avec une moyenne de $69,9 \pm 8,5$ ans (P2: $69,8 \pm 8,8$ ans), une médiane de 71 ans et un interquartile de 65 à 76 ans (P2 : idem).
- La répartition des patientes selon les classes d'IMC montre que 504 patientes, soit 38,7% (P2: n=334 ; 38,3%) ont un IMC normal, 384 soit 29,4% (P2: n=257 ; 29,5%) sont en surpoids ; 357 soit 27,4% (P2: n=241 ; 27,7%) sont obèses et 59 soit 4,5% (P2 : n=39 ; 4,5%) sont en insuffisance pondérale.

Caractéristiques de la maladie

- La totalité des patientes présente un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé, avec une maladie évolutive, et ne sont pas éligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie.
- La majorité des patientes (Total: 94,2% ; P2: 94,1%) présente un cancer de l'endomètre de stade IV selon la classification FIGO (2018) au moment de la demande d'accès, avec principalement des stades IVb (stade IVb Total: 91,3% ; P2: 90,4%).
- Les métastases sont réparties majoritairement dans les ganglions lymphatiques et le péritoine, 58,1% et 50,5% respectivement (P2: 58,1% et 49,4% respectivement), ainsi que dans les poumons pour 41,8% (P2: 42,1%).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 585 prescripteurs qui ont inclus au moins une patiente dans l'accès précoce, la majorité était des oncologues, soit 93,5%, N=585 (P2: 91,7%; N=300).

Leur lieu d'exercice se répartit ainsi¹ :

- 35,0% d'hôpitaux ou établissements privés (P2: 35,0%) ;
- 32,1% d'hôpitaux publics généraux (CHG) (P2: 35,7%) ;
- 17,6% de centres de lutte contre le cancer (CLCC) (P2: 15,7%) ;
- 15,2% d'hôpitaux universitaires (CHU) (P2: 13,7%) .

Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissements dans cet accès précoce sont l'Île-de-France avec 15,6% (P2: 16,3%) suivies de l'Auvergne-Rhône-Alpes avec 13,7% (P2: 13,3%), et la Provence-Alpes-Côte-d'Azur avec 9,2% (P2: 7,3%). A

¹ Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

l'inverse, les régions les moins représentées sont le Centre-Val de Loire avec 4,3% (P2 : 4,7%), les DOM-TOM avec 1,7% (P2 : 2,3%) et la Corse avec 0,9% (P2 : 1,3%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 1304 patientes avec une demande approuvée, il a été rapporté que 26 patientes n'ont jamais initié le traitement (P2: N=13).

Conformément aux recommandations de la HAS, l'analyse réalisée porte sur 1278 patientes (P2: N=858).

Pour les 1278 patientes (P2: N=858) pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été approuvée. A l'exception d'un seul cas, pembrolizumab a été associé au lenvatinib chez les patientes conformément au libellé de l'indication du PUT-RD. Lors de la demande d'accès, la posologie de pembrolizumab envisagée était majoritairement 200mg toutes les 3 semaines, chez plus de 97,7% des patientes (P2: 97,9% ; N=840). Environ 2% des patientes ont eu une prescription initiale envisagée de 400mg toutes les 6 semaines de pembrolizumab (P2: 2,1%; N=18; Total: 2,3%; N=30).

- Concernant lenvatinib, la dose majoritairement envisagée à l'initiation était celle de 20mg chez 77,4% des patientes (P2 : 74,4%), de 14 mg pour 13,8% (P2 : 15,8%), de 10 mg pour 7,5% (P2 : 8,3%), et de 8 mg de lenvatinib était envisagée pour 1,3% des patientes (P2 : 1,5%).
- L'association du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines au lenvatinib 20 mg par jour était la plus fréquente avec 75,5% des patientes concernées (P2 : 72,8%).
- Pour 41,7% des patientes (P2 : 38,6%), un traitement concomitant (co-médication) était envisagé en supplément du lenvatinib.

Arrêts de traitement définitifs du pembrolizumab

Durant l'accès précoce, un total de 279 patientes (P2: N=120) ont arrêté définitivement pembrolizumab, dont 98,9% (P2 = 99,2%) étaient traités avec la dose de 200mg toutes les 3 semaines.

Parmi les 279 patientes, les principales raisons d'arrêt du traitement par pembrolizumab étaient :

- La progression de la maladie pour 69,2%, N=193 (P2: 60,0%, N=72),
- Le décès de la patiente pour 18,6%, N=52, (P2: 23,3%, N=28) ; 84% des décès étaient dus à la progression de la maladie.
- La survenue d'un évènement indésirable potentiellement lié au traitement pour 4,7%, N=13, (P2: 4,2%, N=5)

c. Données d'efficacité

Conformément au PUT-RD approuvé par la HAS, aucune donnée d'efficacité n'est collectée dans le cadre de cet accès précoce.

d. Données de qualité de vie

Conformément au PUT-RD approuvé par la HAS, aucune donnée de qualité de vie des patientes n'est collectée dans le cadre de cet accès précoce.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Les cas présentés dans cette section ont été reçus, au cours de la période du 12/04/2022 au 31/07/2023 (P2 : 27/08/2022 au 31/07/2023, directement par MSD France dans le cadre de l'accès précoce, ainsi que par Eudravigilance quand il était clairement identifié que les patients étaient inclus dans un accès précoce. Il n'est donc pas possible de comparer les événements indésirables présentés ici avec ceux présentés dans la rubrique précédente « Arrêts de traitement », où seuls les événements indésirables rapportés via les questionnaires d'arrêt étaient présentés.

Sur la période complète, 59 (P2 : 51) cas liés ont été reçus, incluant 43 (P2 : 39) cas graves et 3 (P2 : 3) cas d'évolution fatale (Table 1).

Table 1 Nombre de cas reliés

Nombre de cas reliés	Nombre de cas graves reliés	Nombre de cas reliés avec une issue fatale
59	43	3

La Table 2 décrit le nombre de cas d'effets indésirables liés au traitement, présentés par System Organ Class (SOC), par gravité et caractère attendu/inattendu.

Table 2 Nombre d'événements indésirables reliés par système-organe-classe (SOC)

Event System Organ Class	Event Preferred Term	Serious		Non-Serious		Event Count	Listed	Unlisted
		Listed	Unlisted	Listed	Unlisted	Total	(Event Count)	(Event Count)
		(Event Count)	(Event Count)	(Event Count)	(Event Count)			
Blood and lymphatic system disorders	Leukopenia	0	0	1	0	1	1	0
Blood and lymphatic system disorders	Lymphadenopathy mediastinal	0	0	0	1	1	0	1
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	2	0	1	0	3	3	0
Cardiac disorders	Cardiac dysfunction	0	1	0	0	1	0	1
Cardiac disorders	Cardiac failure	0	1	0	0	1	0	1
Cardiac disorders	Cardiomyopathy	0	1	0	0	1	0	1
Cardiac disorders	Mitral valve incompetence	0	1	0	0	1	0	1
Cardiac disorders	Myocardial ischaemia	0	1	0	0	1	0	1

Cardiac disorders	Myocarditis	1	0	0	0	1	1	0
Cardiac disorders	Stress cardiomyopathy	0	1	0	0	1	0	1
Endocrine disorders	Hypothyroidism	2	0	0	0	2	2	0
Endocrine disorders	Thyroid disorder	0	0	1	0	1	1	0
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	4	0	6	0	10	10	0
Gastrointestinal disorders	Dyspepsia	0	0	0	1	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Gastric ulcer haemorrhage	0	1	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorder	0	0	0	1	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal necrosis	0	1	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal obstruction	0	1	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal perforation	0	1	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Gingival bleeding	0	0	0	1	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Haemorrhoids	0	1	0	1	2	0	2
Gastrointestinal disorders	Mesenteric vein thrombosis	0	1	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Nausea	2	0	2	0	4	4	0

Gastrointestinal disorders	Oesophageal fistula	0	1	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders	Stomatitis	0	0	0	2	2	0	2
Gastrointestinal disorders	Vomiting	2	0	2	0	4	4	0
General disorders and administration site conditions	Asthenia	2	0	5	0	7	7	0
General disorders and administration site conditions	Drug ineffective	0	0	0	1	1	0	1
General disorders and administration site conditions	Fatigue	0	0	2	0	2	2	0
General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration	0	5	0	0	5	0	5
General disorders and administration site conditions	Hyperthermia	0	1	0	0	1	0	1
General disorders and administration site conditions	Mucosal inflammation	0	0	0	2	2	0	2
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	2	0	1	0	3	3	0
Hepatobiliary disorders	Hepatic cytolysis	0	2	0	0	2	0	2
Immune system disorders	Sarcoidosis	1	0	0	0	1	1	0
Infections and infestations	Cystitis	0	0	0	1	1	0	1
Infections and infestations	Encephalitis	0	1	0	0	1	0	1

Infections and infestations	Escherichia infection	0	0	0	2	2	0	2
Infections and infestations	Tooth infection	0	0	0	1	1	0	1
Infections and infestations	Urinary tract infection	0	0	0	1	1	0	1
Infections and infestations	Vulvitis	0	1	0	0	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	0	0	0	1	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications	Product use in unapproved indication	0	0	0	3	3	0	3
Injury, poisoning and procedural complications	Product use issue	0	0	0	3	3	0	3
Investigations	Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	Blood culture positive	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	Blood pressure systolic increased	0	0	0	1	1	0	1

Investigations	Blood thyroid stimulating hormone increased	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	C-reactive protein increased	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	Electrocardiogram ST segment elevation	0	1	0	0	1	0	1
Investigations	Glomerular filtration rate abnormal	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	Liver function test increased	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	Low density lipoprotein abnormal	0	0	0	1	1	0	1
Investigations	Weight decreased	0	2	0	6	8	0	8
Metabolism and nutrition disorders	Cell death	0	0	0	1	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	2	0	2	0	4	4	0
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	0	2	0	0	2	0	2
Metabolism and nutrition disorders	Diabetes mellitus	0	2	0	0	2	0	2
Metabolism and nutrition disorders	Diabetic ketoacidosis	0	1	0	0	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	0	0	0	1	1	0	1

Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	1	0	0	0	1	1	0
Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraemia	2	0	0	0	2	2	0
Metabolism and nutrition disorders	Type 1 diabetes mellitus	1	1	0	0	2	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	1	0	0	0	1	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	0	0	1	0	1	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Polymyalgia rheumatica	1	0	0	0	1	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Acute myeloid leukaemia	0	1	0	0	1	0	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Malignant neoplasm progression	0	5	0	0	5	0	5
Nervous system disorders	Cerebral haematoma	0	1	0	0	1	0	1
Nervous system disorders	Cerebral haemorrhage	0	1	0	0	1	0	1
Nervous system disorders	Dysgeusia	0	0	1	0	1	1	0
Nervous system disorders	Headache	0	0	1	0	1	1	0
Nervous system disorders	Hemiparesis	0	1	0	0	1	0	1

Nervous system disorders	Hepatic encephalopathy	0	1	0	0	1	0	1
Nervous system disorders	Paraesthesia	0	0	0	1	1	0	1
Nervous system disorders	Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	1	0	0	1	0	1
Nervous system disorders	Seizure	0	1	0	0	1	0	1
Nervous system disorders	Speech disorder	0	0	0	1	1	0	1
Nervous system disorders	Status epilepticus	0	1	0	0	1	0	1
Nervous system disorders	Tremor	0	0	0	1	1	0	1
Psychiatric disorders	Confusional state	0	0	0	1	1	0	1
Psychiatric disorders	Depressed mood	0	0	0	2	2	0	2
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	2	0	0	0	2	2	0
Renal and urinary disorders	Nephrotic syndrome	1	0	0	0	1	1	0
Renal and urinary disorders	Proteinuria	0	0	0	1	1	0	1
Renal and urinary disorders	Renal failure	1	0	0	0	1	1	0
Renal and urinary disorders	Urinary incontinence	0	0	0	1	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	0	0	1	0	1	1	0

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dysphonia	0	0	0	1	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pharyngeal inflammation	0	0	0	1	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	1	0	2	3	0	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin disorder	0	1	0	0	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin ulcer	0	0	0	1	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Toxic epidermal necrolysis	0	1	0	0	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Vascular purpura	0	1	0	0	1	0	1
Vascular disorders	Hypertension	1	0	6	0	7	7	0
Vascular disorders	Hypertensive crisis	0	1	0	0	1	0	1
Vascular disorders	Hypotension	0	0	0	1	1	0	1
Total		31	50	33	53	167	64	103

Situations particulières avec ou sans EI

Parmi les 6 cas rapportés avec PT : problème d'utilisation du produit/utilisation du produit dans une indication non approuvée, il y a :

- 2 cas avec Keytruda en association avec la chimiothérapie comme traitement de première ligne sans effet indésirable associé (dans le cadre d'une étude de marché),
- 1 cas avec Keytruda en monothérapie comme traitement de première ligne sans effet indésirable associé (dans le cadre d'une étude de marché),
- 3 cas avec Keytruda associé à Lenvima (redémarré à la dose moyenne : 10mg / commencé et continué à 14mg).

3- Conclusion

Ce rapport final présente les résultats de la seconde période et de la période cumulée de collecte de données dans le cadre du programme d'accès précoce du pembrolizumab en association au lenvatinib, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Il s'agit du second et dernier rapport de données en vie réelle collectées au cours de l'AP de KEYTRUDA en association au lenvatinib pour cette indication.

Cette analyse est basée sur les données des patients dont un formulaire de demande d'accès au traitement a été rempli et validé, entre le 12 avril 2022 (c'est-à-dire la réception de la première demande d'accès au traitement) et le 04 juillet 2023 (c'est-à-dire la date de fin du programme d'accès précoce). Au cours de cette période, 1304 patientes ont été incluses dans le programme d'accès précoce.

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.

Au moment de la demande d'accès au traitement, l'âge médian des patientes incluses était de 71 ans ; 56,8 % étaient en surpoids ou obèses (29,4% en surpoids et 27,4% obèses) ; les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient les ganglions lymphatiques (58,1 %), le péritoine (50,5 %) et les poumons (41,8 %). et le stade FIGO des patientes était principalement de stade IV (94,2%).

KEYTRUDA était envisagé dans la fiche de demande d'accès à la posologie de 200 mg (97,7 % des patients). De plus, en association avec le lenvatinib, la majorité des patients (75,5 %) devaient recevoir les doses de l'essai de phase III KEYNOTE-775 (pembrolizumab 200 mg/3 semaines + lenvatinib 20 mg par jour).

À la fin de l'AP (04/07/2023), 279 arrêts du pembrolizumab ont été reportés. Les principales raisons de l'arrêt étaient la progression de la maladie (69,2 %) et le décès (18,6 %). Sur l'ensemble des patientes ayant un arrêt de traitement reporté (N=279), 32,3% ont reçu un traitement ultérieur.

La confiance dans les résultats de l'analyse est renforcée par la bonne couverture des centres à travers le pays et par type de centre. La plupart des centres participants étaient des hôpitaux ou établissements privés (35,0 %), suivis des hôpitaux publics (32,1 %), des centres de lutte contre le cancer (17,6 %) et des hôpitaux universitaires (15,2 %), ce qui, selon l'expert, reflète la manière dont le cancer de l'endomètre est traité en France.

Au cours de ce programme d'accès précoce, 59 cas liés ont été déclarés en pharmacovigilance, dont 43 cas graves avec 3 cas d'issue fatale. Le profil de tolérance de KEYTRUDA est conforme aux connaissances actuelles.

Aucune donnée sur l'efficacité ou la qualité de vie n'a été recueillie au cours de cet AP, selon le PTU-RD approuvé par la HAS. Les données collectées au moment des demandes d'accès au traitement sont exhaustives (pas de données manquantes).

Il existe cependant quelques limites à la collecte de ces données, liées au caractère déclaratif de l'intention de traiter, au manque d'information sur les traitements reçus par les patients avant l'association pembrolizumab et lenvatinib.

En conclusion, cette collecte de données en condition réelle d'utilisation documente qu'en France KEYTRUDA est principalement envisagé selon la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines (97,7%) et que la majorité des patients en France (77,4%) devraient initier lenvatinib à la dose de 20 mg.

Les résultats finaux de l'accès précoce ne sont pas de nature à modifier pas les conclusions rendues par la Commission de la Transparence dans son avis du 30 mars 2022. Cette indication de KEYTRUDA est prise en charge dans le droit commun depuis le 4 juillet 2023.