

Décision n°2024.0238/DC/SEM du 12 septembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 septembre 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 la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), reçue le 4 juin 2024 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 29 août 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 14, 17, 18 et 19 juin 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 14, 18, 19 et 20 juin 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 juin 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 26 juillet 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 29 juillet 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 26 juin 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication « en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique ».

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 dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le cancer urothélial engage le pronostic vital, et que le nombre de patients traités en première ligne du carcinome urothélial au stade localement avancé ou métastatique est estimé à environ 6 221 patients par an au maximum. Le carcinome urothélial conduit à des complications qui détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.
- En ce qui concerne les patients éligibles aux sels de platine, il n'existe pas de traitement approprié puisque les protocoles de chimiothérapie à base de sels de platine, actuellement recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutiques, ne disposent pas de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne

suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de la combinaison PADCEV (enfortumab vedotin) et KEYTRUDA (pembrolizumab). En ce qui concerne les patients non éligibles aux sels de platine, il n'existe pas de traitement approprié puisque les deux spécialités indiqués à ce stade de la stratégie pour cette population – Keytruda (pembrolizumab) en monothérapie et Opdivo (nivolumab) en monothérapie ne sont pas pris en charge par la solidarité nationale

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication sollicitée ;
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients du fait du bénéfice apporté en matière d'efficacité avec des différences estimées sur les médianes de 6,2 mois sur le critère de la survie sans progression et de 15,4 mois sur la survie globale pour les patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine. Néanmoins, il n'y a pas de donnée sur l'apport de cette association chez les patients non éligibles aux sels de platine. 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 pour les patients atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique naïfs de traitement. En conséquence, il participe à couvrir davantage un besoin médical insuffisamment couvert pour les patients éligibles aux sels de platine.

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
1 flacon en verre de 4 mL (CIP : 34009 550 243 1 6)**

du laboratoire MSD France

dans l'indication « en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine ¹ »

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 par son titulaire 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

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.

¹ décision rectifiée le 20/09/2024 par le Président de la Haute Autorité de santé en application de l'article 1.8 du règlement intérieur du collège

Fait le 12 septembre 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 4 septembre 2024

→ Cancer urothélial

→ Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine »

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et non-éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine ».

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

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au enfortumab vedotin est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

La combinaison est destinée à traiter une maladie rare car le nombre de patients en première ligne du carcinome urothélial au stade localement avancé ou métastatique est estimé à environ 6 221 patients par an au maximum.

Dans l'indication retenue par la CT pour l'accès précoce, à savoir en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, il n'existe pas de traitement approprié, malgré l'existence de protocoles de chimiothérapie à base de sels de platine, actuellement recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique.

En effet, les protocoles de chimiothérapies à base de sels de platine ne sont pas considérés comme un traitement approprié dans la mesure où :

- La prise en charge repose sur la combinaison gemcitabine – cisplatine suivi par un traitement d'entretien par BAVENCIO (avelumab) chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. Ces traitements sont accessibles et pris en charge par la solidarité nationale ;

- Les protocoles de chimiothérapies incluant le protocole gemcitabine-carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine et MVACdd (méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine dose dense) sont utilisées hors AMM dans l'indication ;
- L'absence de perte de chance pour les patients qui recevraient ces protocoles de chimiothérapies ne peut être garantie du fait que ces spécialités ne disposent pas de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes au regard de l'apport prévisible de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au enfortumab vedotin.

Par ailleurs, deux spécialités disposent d'une AMM dans un périmètre restreint mais ne sont pas considérées comme des traitements appropriés car elles ne sont pas prises en charge par la solidarité nationale :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication considérée, est présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du fait du bénéfice apporté en matière d'efficacité avec des différences estimées sur les médianes de 6,2 mois sur le critère de la survie sans progression et de 15,4 mois sur la survie globale ;
- on ne dispose pas de donnée sur l'apport de cette association chez les patients non éligibles aux sels de platine ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques, pour les patients atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique naïfs de traitement étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- il participe à couvrir davantage un besoin médical partiellement couvert.

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-A39 / EV-302	9
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2 Absence de traitement approprié	18
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	19
5.5 Recommandations	20

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 – Septembre 2024

1. 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 l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique »
DCI (code ATC) Présentations concernées	pembrolizumab (L01FF02) 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 (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 17/07/2015 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : Le 29/08/2024, extension d'indication en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique Spécificités : PGR européen Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) 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. Pour une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à l'enfortumab vedotin, KEYTRUDA doit être administré après l'enfortumab vedotin lorsqu'il est administré le même jour. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux états-unis, l'AMM a été octroyé le 15/12/2023 dans l'indication « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique »
Autres indications de l'AMM	KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué depuis le 24/08/2017 : – En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ;

	– En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 ; (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	Dans le cancer urothélial, la CT a déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication suivante « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR IV (Avis du 21/02/2018¹). Le laboratoire n'avait pas sollicité l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. Par ailleurs, cette spécialité a fait l'objet de plusieurs évaluations par la CT dans des indications autres que le cancer urothélial.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 4 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), Association Cancer Vessie France Les Zuros – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le carcinome urothélial touche majoritairement la vessie (90-95% des cas) (Tumeur de la Vessie - TV), mais peut également dans 5 à 10% des cas se développer au niveau des voies excrétrices supérieures (uretère ou pelvis rénal) (Tumeur des Voies Excrétrices Supérieures - TVES)².

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

La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade de maladie non invasive mais 15 à 25 % des carcinomes urothéliaux présentent ou évoluent vers une maladie invasive, c'est-à-dire une atteinte musculaire ou métastatique. La survie globale dépend entre autres du stade pathologique ; pour les patients atteints d'un stade pT0, la survie médiane est de 11,3 ans, pour les patients au pT2, elle est de 6,25 ans, tandis que pour les patients au stade pT3/T4, la survie médiane est de 2 ans (Supit et al, 2014 ; Mitra et al, 2011 ; Barton Grossman et al, 2003). Malgré la chirurgie, les récurrences sont fréquentes et plus de 50% des patients évolueront vers un stade métastatique dans les deux ans suivant la cystectomie radicale³. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique⁴.

Les patients atteints de carcinome urothélial ont des symptômes urinaires tels qu'une hématurie macroscopique ainsi que des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire)

¹ HAS, Avis de la Commission de la Transparence de KEYTRUDA datant du 21 février 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2830777/fr/keytruda-carcinome-urothelial-pembrolizumab

² Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, et al. French ccAFU guidelines – update 2020-2022: bladder cancer. Progrès en urologie (2020) 30, S78-S135

³ Benjamin A Gartrell MD & Guru Sonpavde (2013) Emerging drugs for urothelial carcinoma, Expert Opinion on Emerging Drugs, 18:4, 477-494, DOI: 10.1517/14728214.2013.853741

⁴ Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M., Fazzari M., McCaffrey J.A., Scher H.I., et al. Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999 ; 17 (10) : 3173-3181

pouvant s'accompagner de douleurs dorsales ou abdominales. Les patients au stade non résécable ou métastatique de la maladie ont également de la fatigue, une perte de poids et d'appétit ainsi que d'éventuelles douleurs liées au site métastatique⁵.

Le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

Épidémiologie

Avec 14 062 nouveaux cas estimés en 2023, dont 81% chez l'homme, le cancer de la vessie occupe, en France, le 5^{ème} rang des cancers en incidence ainsi que le 7^{ème} rang des décès tous cancers confondus⁶ (avec 5 335 décès en 2018)⁷. L'incidence du cancer du rein était de 17 141 nouveaux cas en France en 2023. Le nombre de patients au stade avancé ou métastatique peut être estimé à 6 221 patients au maximum⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

Au stade localement avancé non résécable ou métastatique, la stratégie de prise en charge repose sur des traitements systémiques dont l'objectif est d'améliorer la survie globale sans dégrader la qualité de vie des patients. Le choix du traitement se fait selon les facteurs pronostiques, l'état général des patients, la présence ou l'absence de métastases viscérales (Barjorin score) et l'éligibilité au cisplatine.

Une fois qu'il a envahi la musculature, le carcinome urothélial de la vessie est une maladie agressive qui nécessite un traitement pluridisciplinaire comprenant une chirurgie radicale (cystectomie) ou une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie.

Selon les recommandations françaises du CCAFU 2022-2024^{9,10}, en première ligne, le traitement est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients éligibles au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1), les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine), MVAC-HD (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine), MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) peuvent être utilisés. Dans cette ligne, OPDIVO (nivolumab) dispose d'une AMM en association au cisplatine et à la gemcitabine, mais n'est pas pris en charge dans l'indication en France.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment l'association carboplatine + gemcitabine). Pour les patients inéligibles aux sels de platine et dont la tumeur exprime le marqueur PD-L1 +, l'atezolizumab (anti PD-L1) et le pembrolizumab (anti PD1) disposent d'une AMM, mais ne sont pas pris en charge dans cette indication en France.

Par ailleurs, les recommandations américaines (NCCN) et européennes (EAU) de 2024 ont été mis à jour et préconisent l'association pembrolizumab et enfortumab vedotin dans la première ligne de traitement lorsqu'il est disponible.

⁵ Rouprêt, M., et al., [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Upper tract urothelial carcinoma]. Prog Urol, 2018. 28 Suppl 1: p. R34-r47

⁶ Lapôte-Ledoux, B., et al., Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2023, 2023: p. (12-13)

⁷ Rouprêt, M., et al., [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. Prog Urol, 2020. 30(12s): p. S78-s135.

⁸ HAS, Avis de la Commission de la Transparence de BAVENCIO datant du 3 mars 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf

⁹ Neuzillet Y., et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM). Progrès en urologie 32 (2022) 1141—1163

¹⁰ Neuzillet Y., et al. Recommandations françaises du Comité de Cancerologie de l'AFU – Actualisation 2022–2024 : tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES). Progrès en urologie 32 (2022) 1164 - 1194

A noter que pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, l'utilisation de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est indiquée comme traitement de maintenance¹¹. Concernant les patients qui progressent après une chimiothérapie à base de sels de platine, les traitements d'immunothérapie (pembrolizumab, atézolizumab et nivolumab) disposent d'une AMM en Europe. Les recommandations françaises^{9,10} préconisent d'utiliser le pembrolizumab (KEYTRUDA), seul traitement d'immunothérapie pris en charge en France.

PADCEV (enfortumab vedotine) est recommandé pour tous les patients en progression à l'issue d'une chimiothérapie par sels de platine et une immunothérapie de maintenance (i.e., avélumab) ou de seconde ligne (e.g., pembrolizumab)^{7,12}.

Selon l'ESMO¹³, après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1), les autres alternatives disponibles sont les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel) et la vinflunine (JAVLOR).

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des CCP se fait dans le champ de l'AMM : « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique.»

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	SMR	ASMR
Chimiothérapie			
GEMZAR (gemcitabine) Lilly France et génériques	Cancers de la vessie localement avancé ou métastatique, en association avec le cisplatine	Important	ASMR V
CISPLATYL (cisplatine) Et ses génériques	Cancers de la vessie	Important	ASMR V
OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb	En association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique	Non évalué par la CT	

¹¹ BAVENCIO – Avis de la Commission de la Transparence du 3 mars 2021 ; disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence de PADCEV datant du 7 décembre 2022

¹³ Powles T, et al. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 244-258.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans un périmètre restreint

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticorps monoclonaux				
BAVENCIO (avelumab) Merck Serono	En monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine	3 Mars 2021	Important	ASMR III
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine	Remboursement non sollicité		

Les protocoles de chimiothérapies incluant le protocole gemcitabine-carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine et MVACdd (méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine dose dense) sont utilisées hors AMM dans l'indication et recommandées^{9,10}.

TECENTRIQ (atezolizumab) dispose d'une AMM dans un périmètre restreint de l'évaluation dans le « carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ », mais n'est pas considéré comme un CCP car il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 20/03/2020) ;

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste donc un besoin de disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients avec une toxicité acceptable.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au PADCEV (enfortumab vedotin) repose sur l'étude de phase III (KEYNOTE-A39 / EV-302, n° NCT04223856) randomisée, comparative vs une chimiothérapie à base de sels de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine), en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était de d'évaluer la survie globale et la survie sans progression chez des patients atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique naïfs de traitement.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude KEYNOTE-A39 / EV-302

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine) en termes de survie globale et de survie sans progression chez des patients adultes atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique naïfs de traitement.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient adulte (≥ 18 ans) ;
- Cancer urothélial localement avancé ou métastatique (cancer de la vessie, du bassinet, des uretères ou de l'urètre confirmé par histologie ou cytologie). Les patients avec un carcinome urothélial (cellules transitionnelles) à cellules squameuses mixtes étaient éligibles ;
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ;
- Absence de traitement systémique antérieur pour le stade localement avancé ou métastatique (traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant autorisé dans le cas d'une progression dans les 12 mois suivant la fin du traitement) ;
- **Patient éligible à une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) ;**
- Echantillon de tissu ou biopsie disponible pour l'évaluation du statut PD-L1 ;
- ECOG de grade 0 – 2.

L'étude a débuté en mai 2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 08 août 2023.

Traitements reçus

Un total de 886 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe pembrolizumab + EV (n = 442) : enfortumab vedotin à la dose de 1,25 mg/kg, administré en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours suivi du pembrolizumab 200 mg administré en perfusion IV à J1 de chaque cycle de 21 jours ;
- Groupe chimiothérapie (n=444) : les patients ont reçu gemcitabine à la dose de 1000 mg/m² administré en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours et soit la cisplatine (70 mg/m²) ou la carboplatine (AUC de 4,5 ou 5 selon les recommandations locales) au premier jour de chaque cycle de 21 jours en perfusion IV selon les normes institutionnelles.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- L'éligibilité à la cisplatine (éligible ou non éligible) ;
- L'expression du PD-L1 par IHC (élevé [CPS ≥ 10] ou faible [CPS < 10]) ;
- La présence de métastases hépatiques (présentes ou absentes).

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient la Survie Sans Progression (SSP) évalué par un comité de revue indépendant (BICR) et la Survie Globale (SG), définies par :

- **Survie Sans Progression évaluée par BICR** : définie comme le délai entre la randomisation et la date documentée de progression radiologique (RECIST v1.1) de la maladie ou la date de décès toutes causes ;

- **Survie Globale (SG)** : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès (toutes causes confondues).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisés) étaient :

- **Le Taux de Réponse Objective**, définie comme l'obtention d'une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon RECIST v1.1, évaluée par un comité de revue indépendant ;
- **Le temps jusqu'à la progression de la douleur (TTPP)**, définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression de la douleur, évaluée par le patient. La progression de la douleur a été définie comme l'atteinte de l'un des critères suivants, selon la première éventualité :
 - Augmentation d'au moins 2 points depuis la baseline sur la question 3 de la version courte du questionnaire Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), c'est-à-dire la pire douleur au cours des dernières 24 heures) maintenue pendant au moins deux évaluations consécutives,
 - Initiation depuis l'inclusion d'un nouveau traitement par opioïdes en raison de la douleur, avec un maintien pendant au moins deux évaluations consécutives tel que consigné dans la question 7 du BPI-SF,
 - Initiation d'un nouveau traitement par opioïdes tel que mentionné dans les traitements concomitants du formulaire de rapport de cas.
- **La variation moyenne globale du score de douleur la plus intense (BPI-SF question 3) entre l'inclusion et la semaine 26**, évalué par le patient.

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.

Gestion du risque alpha

L'étude a été conçue pour évaluer la survie globale et la survie sans progression en tant que co-critères de jugement principaux.

Afin de maintenir un risque α global de 5% (bilatéral), une stratégie de report du risque alpha non consommé, défini selon la procédure de Maurer and Bretz, a été utilisée et définie a priori. La répartition du risque α de 5% utilisée et définie a priori était la suivante :

- Survie globale : $\alpha = 0,045$
- Survie sans progression : $\alpha = 0,005$

Si l'un des co-critères de jugement principaux était statistiquement significatif au seuil de significativité pré-spécifié, le risque alpha non consommé était réalloué pour l'autre co-critère de jugement principal.

Une seule analyse de la SSP était prévue, et deux analyses (dont une analyse intermédiaire) de la SG. L'analyse intermédiaire de la SG a été planifiée a priori et devait intervenir au moment de l'analyse unique de la SSP.

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée a priori au moment de l'analyse finale de la SSP, selon les modalités suivantes :

- L'ensemble des patients prévus devaient avoir été randomisés,
- Au moins 356 décès devaient avoir été observés pour l'ensemble des patients randomisés (72,8% des 489 événements attendus).

Si la significativité statistique était déclarée pour les deux co-critères de jugement principaux, les critères de jugement secondaires suivants étaient testés selon une procédure hiérarchisée permettant de maintenir un risque α global de 5% (bilatéral), malgré la multiplicité des critères secondaires :

- Taux de réponse objective ;
- Temps jusqu'à progression de la douleur ;
- Variation moyenne du score de douleur la plus intense entre l'inclusion et la semaine 24.

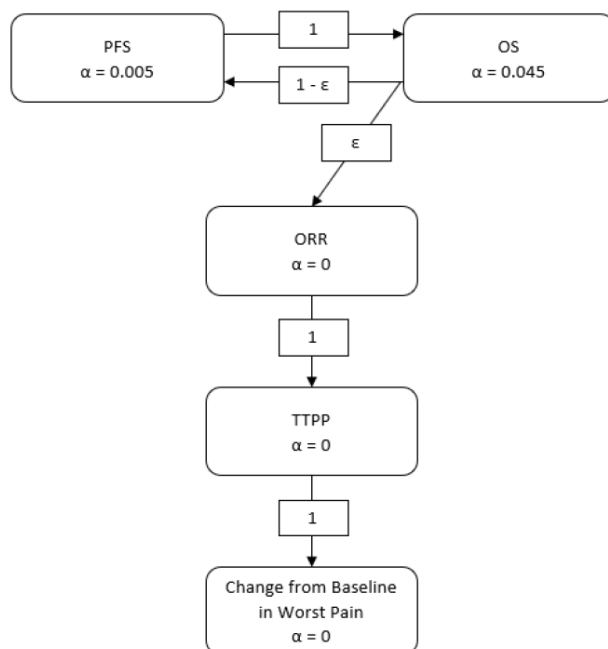


Figure 1 : Schéma décrivant la séquence hiérarchique des critères de jugement principaux et secondaires de l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302

Populations d'analyse

Population intent-to-treat (ITT) : définie comme l'ensemble des patients auxquels le traitement de l'étude a été attribué par randomisation. Les analyses principales des co-critères de jugement principaux ont été réalisées sur cette population.

Population avec une réponse évaluable : tous les patients ayant une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 et analysés selon le traitement attribué à la randomisation. Les analyses principales d'efficacité liées à la réponse (notamment le TRO) ont été réalisées sur cette population.

Population safety set (SAF) : tous les patients ayant reçu une dose de traitement dans l'étude (ou un des médicaments de la combinaison). Les patients ont été analysés selon le traitement reçu. Les analyses de tolérance ont été réalisées sur cette population.

Résultats :

➔ Effectifs

Sur les 1297 patients ayant donné leur consentement pour participer à l'étude, 897 ont été randomisés.

A la date de clôture des données pour l'analyse finale, 886 patients avaient été randomisés avec 442 patients dans le groupe pembrolizumab + EV et 444 patients dans le groupe chimiothérapie.

Tableau 3 : Etude KEYNOTE-A39 / EV-302, populations d'analyse à la date de clôture des données pour l'analyse finale (gel de base : 8 août 2023)

	Pembrolizumab + EV N = 442	Chimiothérapie N = 444	Total N = 886
Population ITT, n (%)	442 (100)	444 (100)	886 (100)
Population réponse évaluable (ICR), n (%)	437 (100)	441 (97,5)	878 (99,1)
Population SAF, n (%)	440 (99,5)	433 (97,5)	873 (98,5)

➔ **Population de l'étude**

A l'inclusion, un total de 886 patients a été randomisé dont 442 dans le groupe pembrolizumab + EV et 444 dans le groupe chimiothérapie. L'âge médian était de 69 ans (min – max : 22 – 91 ans) et la majorité (76,7%) des patients était de sexe masculin.

Concernant les caractéristiques de la maladie, 84,9% des patients avaient une preuve histologique d'un carcinome urothélial et pour 11,6% des patients, il s'agissait d'un carcinome urothélial mixte. La localisation primaire de la tumeur était le tractus supérieur pour 27% des patients et le tractus inférieur pour 72,7% des patients – un carcinome vésical pour 70,5%. Les patients avaient un ECOG initial de 0 (49,4%), 1 (47,4%) ou 2 (2,9%). Lors du diagnostic initial, la maladie était de stade IVb chez la majorité des patients (47%), de stade IV ou IVa chez 48,6% des patients et de stade III chez 4,2% des patients. A l'inclusion, tous les patients étaient éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine et 45,6% des patients étaient inéligibles à la cisplatine. Pour la majorité de ces patients (80,9%), la raison était le débit de filtrat glomérulaire < 60 mL/min.

L'expression de PD-L1 était mesurée chez 98,9% des patients. 57,9% des patients avaient une expression élevée et 42,1% des patients avaient une expression faible.

Concernant les traitements antérieurs reçus, aucun patient n'a reçu un traitement systémique pour la maladie localement avancée ou métastatique. Un traitement systémique antérieur a été reçu par 8,9% des patients au stade adjuvant ou néoadjuvant. Il s'agissait principalement de chimiothérapies à base de sels de platine. Au total, 37,0 % des patients avaient reçu une prise en charge chirurgicale et 8,1% avaient reçu une radiothérapie.

Un traitement concomitant pour la prise en charge des événements indésirables survenus après exposition à l'enfortumab vedotin, tels que la neuropathie périphérique, l'hyperglycémie et les réactions cutanées, a été effectuée pendant l'essai.

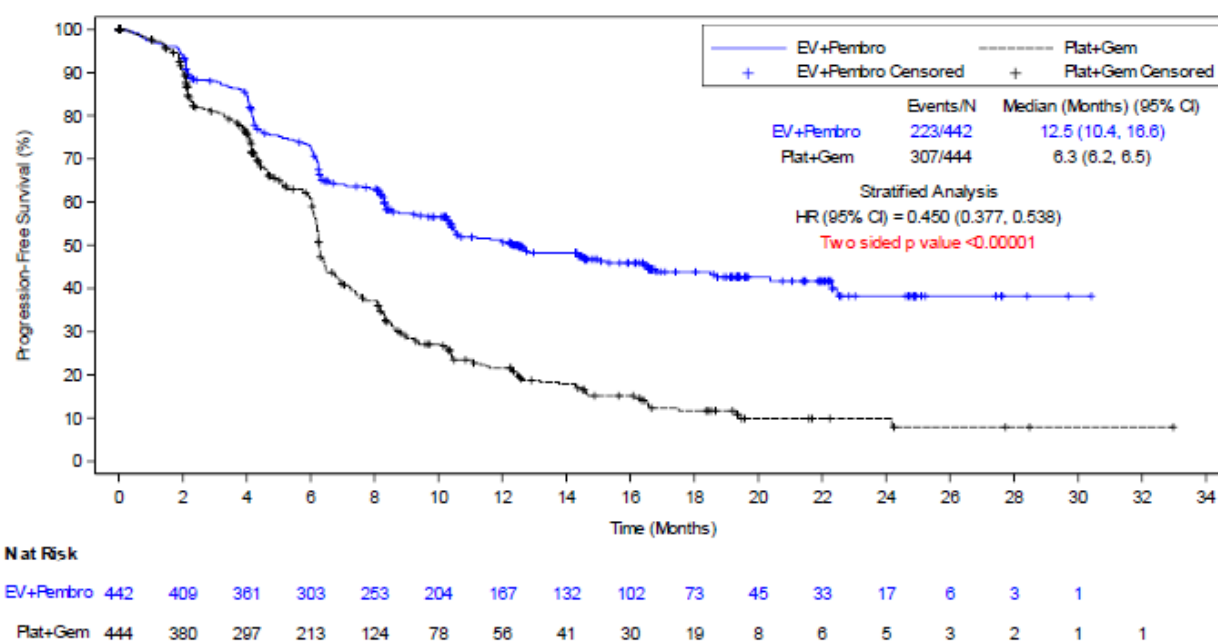
Concernant l'exposition au traitement, dans le bras pembrolizumab + EV, la durée médiane de traitement était de 9,43 mois et le nombre de cycles médian était de 12 (min – max : 1 – 46). Dans le bras chimiothérapie, la durée médiane de traitement était de 4,14 mois, et le nombre de cycles médian était de 6, soit le nombre de cycles maximal prévu au protocole.

Concernant la prise en charge ultérieure, 29% des patients du bras pembrolizumab + EV et 66,2% des patients du bras chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur systémique pour leur cancer. Dans le bras chimiothérapie, le premier traitement ultérieur était un traitement de maintenance par avelumab pour seulement 69% des patients répondeurs. Dans l'ensemble, 58,6% des patients de ce bras ont reçu un traitement anti-PD(L)1 après chimiothérapie, il s'agissait d'un traitement de maintenance pour 33,3% des patients et d'un traitement de 2e ligne pour 26,4% des patients. Dans le bras pembrolizumab + EV, 25,6% des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur de 2e ligne.

➔ Résultats sur le critère de jugement principal

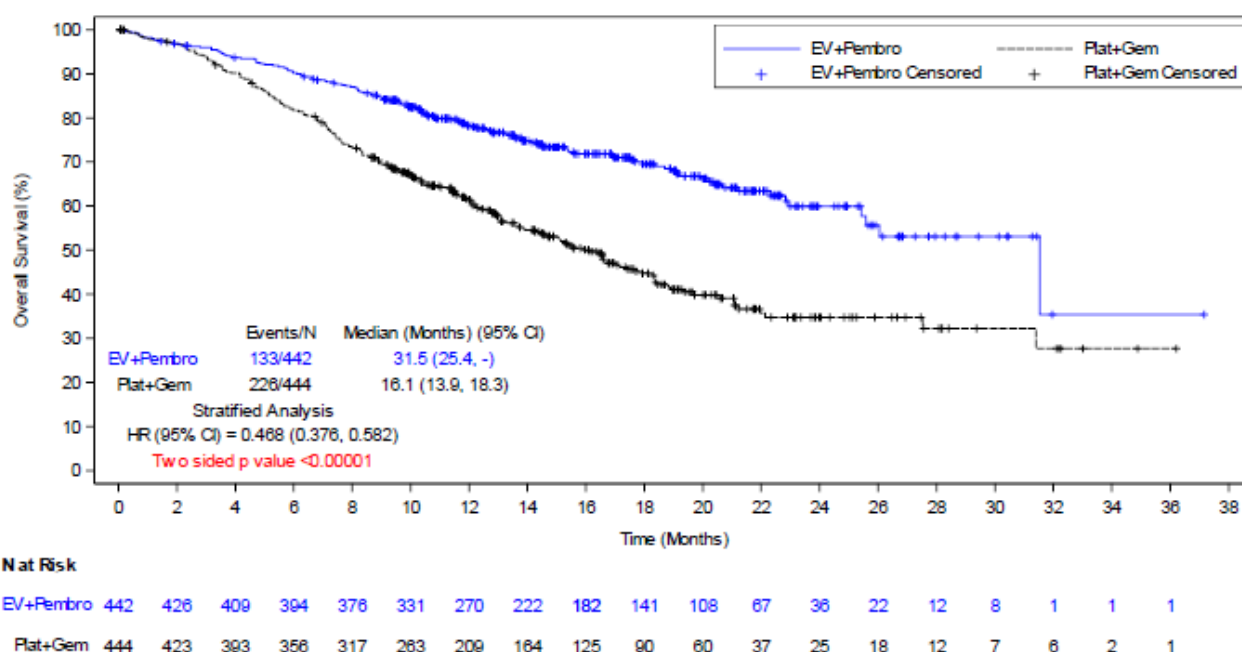
A la date de l'analyse intermédiaire de la survie globale correspondant à l'analyse finale de la survie sans progression prévue au protocole (gel de base du 8 août 2023), après un suivi médian de 17,2 mois et la survenue de 530 événements de progression et 359 décès, soit 73,4% des décès prévus pour l'analyse intermédiaire de la survie globale, le traitement par pembrolizumab + EV a démontré une supériorité en termes de survie sans progression (SSP) par rapport au traitement par chimiothérapie avec une SSP médiane de 12,5 mois vs. 6,3 mois, HR = 0,450 ; IC_{95%}[0,3777 ; 0,538] ; $p < 0,00001$). Le traitement par pembrolizumab + EV a également démontré une supériorité sur la SG par rapport à la chimiothérapie avec une médiane de 31,5 mois vs. 16,1 mois, HR = 0,468 ; IC_{95%}[0,376 ; 0,582] ($p < 0,00001$).

Compte-tenu des résultats significatifs sur les co-critères principaux, l'analyse intermédiaire de la SG est devenue l'analyse finale.



Source: Figure 12.3.1.1.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression (populaton ITT) – Etude KEYNOTE-A39 / EV-302



Source: Figure 12.3.2.1.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Globale (population ITT) – Etude KEYNOTE-A39 / EV-302

A noter que les résultats d'analyses en sous-groupe prévues au protocole selon les critères de stratification sont cohérents avec ceux présentés dans la population globale, notamment quelles que soient l'expression du récepteur PD-L1 et l'éligibilité au cisplatine.

Les analyses de sensibilité étaient également cohérentes avec les résultats de l'analyse principale.

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

Pembrolizumab + EV a été supérieur au traitement par chimiothérapie sur le taux de réponse objective (67,7% versus 44,4%).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le pembrolizumab + EV et le traitement par chimiothérapie pour le critère du temps jusqu'à progression de la douleur, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits (Tableau 4).

Tableau 4 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302

Critère de jugement	Pembrolizumab + EV (N = 442)	Chimiothérapie (N = 444)
Critère n°1 : Taux de réponse objective (CRI), population RES		
Patients avec une évolution mesurable de la maladie	437	441
n, % répondeurs	296 (67,7)	196 (44,4)
Valeur p bilatéral	p < 0,00001	
Critère n°2 : Temps jusqu'à progression de la douleur (BPI-SF Q3 et Q7) en mois		
Patients avec un questionnaire BPI-SF à l'inclusion	374	355
Patients avec une progression de la douleur, n (%)	162 (43,3)	144 (40,6)

Temps médian jusqu'à progression, mois (IC _{95%})	14,2 (6,6 ; -)	10,0 (5,9 ; -)
Analyse stratifiée†, HR (IC _{95%}), p unilatéral	0,916 (0,720 ; 1,166), 0,484, NS	

† Contrôlée pour l'âge (<65 ou ≥ 65 ans), le sexe, l'origine géographique et les facteurs de stratifications de la randomisation.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

→ Données issues du PBRER

Au cours de la période du 04/09/2022 au 03/09/2023, il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance de KEYTRUDA.

Au cours de la période du 18/06/2023 au 17/12/2023, il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance de PADCEV.

→ Etude KEYNOTE-A39 / EV-302 – analyse intermédiaire (cut-off du 08/08/2023)

A la date du 08 août 2023, la durée médiane (min-max) d'exposition au traitement était de 9,43 mois (0,3 – 31,9) pour le groupe pembrolizumab + EV et de 4,14 mois (0,0 – 7,7) pour le groupe chimiothérapie.

Au total, la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des EI de grades ≥ 3 a été comparable entre les deux groupes.

Tableau 5 : Résumé des événements indésirables et des décès dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302 (population SAF)

	Pembrolizumab + EV (n = 440)	Chimiothérapie (n = 433)
Evenements indésirables (EI), n (%)	99,8%	98,6%
EI de grade 3 - 5, n (%)	73%	78,8%
Evenements indésirables graves (EIG), n (%)	50%	39%
EI ayant entraîné le décès, n (%)	4,3%	3,2%
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	39,8%	21,5%
EI ayant entraîné une interruption du traitement, n (%)	78,9%	64,4%
EI ayant entraîné une réduction de dose, n (%)	41,8%	40,9%

Ensemble des événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) était de 99,8% (n = 439) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 98,6% (n = 427) dans le groupe chimiothérapie.

Les EI les plus fréquemment observés dans les deux groupes de traitement (≥ 10% des patients) ont été la neuropathie sensorielle périphérique (52% vs. 10,2%), le prurit (41,4% vs. 6,7%), la diarrhée (37,7% vs. 15,9%), la fatigue (35,2% vs. 39,3%), l'alopécie (34,5% vs. 7,9%), l'éruption cutanée

maculo-papulaire (33,2% vs. 3,5%), la perte d'appetit (33% vs. 25,9%), la perte de poids (33% vs. 8,8%) et la constipation (26,4% vs. 33,9%).

La proportion de patients ayant eu un EI de grade 3 – 5 a été de 73% (n = 321) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 78,8% (n = 341).

Les EI de grade 3 – 5 les plus fréquemment observés ($\geq 2\%$) ont été l'éruption cutanée maculo-papulaire (8,2% vs. 0%), l'hyperglycémie (7,3% vs. 0,7%), l'anémie (7,0% vs. 34,2%), les lésions rénales aiguës (5% vs. 2,3%), l'hyponatrémie (5% vs. 3,5%), la neutropénie (5% vs. 30%), l'infection urinaire (5% vs. 8,1%) et les diarrhées (4,8% vs. 1,4%).

La proportion de patients ayant eu un EI grave a été de 50% (n = 220) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 39% (n = 169) dans le groupe chimiothérapie.

Au total, 19 patients (4,3%) dans le groupe pembrolizumab + EV et 14 patients dans le groupe chimiothérapie (3,2%) sont décédés suite à un EI. Parmi ces décès, 4 (0,9%) étaient considérés comme liés au traitement dans chaque bras.

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement a été de 39,8% (n = 175) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 21,5% (n = 93) dans le groupe chimiothérapie. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ($\geq 1\%$ des patients) dans le groupe pembrolizumab + EV ont été une neuropathie sensorielle périphérique (11,1 %), une pneumonie (2,0 %), une éruption maculo-papulaire (1,6 %), une atteinte pulmonaire à médiation immunitaire (1,4 %), des paresthésies (1,4 %), une lésion rénale aiguë (1,1 %) et une diarrhée (1,1 %).

➔ **Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab), version 42 du 22 février 2024, est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

Outre le plan de pharmacovigilance incluant les activités de pharmacovigilance de routine, ce PGR prévoit des mesures additionnelles de réduction du risque. Il s'agit d'un programme d'éducation, validé par l'ANSM, qui vise à améliorer la connaissance des patients et/ou de leurs soignants sur les signes et symptômes pertinents permettant la détection/identification précoce des potentiels effets indésirables d'origine immunologique. Le document d'éducation validé par l'ANSM est le suivant : carte de patient.

Le résumé des risques du PGR de PADCEV (enfortumab vedotin), version 3.1 du 08 août 2023, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réactions cutanées – Hyperglycémie – Pneumopathie/pneumopathie interstitielle
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Aucune

Cette nouvelle version du PGR a inclus un nouveau risque important identifié, la pneumopathie / pneumopathie interstitielle, et l'information manquante relative à la tolérance à long terme a été retirée.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude de tolérance post-autorisation (PASS) de PADCEV	Etude clinique non-interventionnelle menée dans le cadre du PGR pour évaluer l'efficacité de la carte patient dans le cancer urothélial	ND.
Etude EV 103 (NCT03288545)	Étude de phase 1/2, randomisée, multi-cohortes, en ouvert, multi-centrique dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'enfortumab vedotin en monothérapie ou en association avec le pembrolizumab et/ou la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer urothélial en 1L	ND.
Etude EV 303/ KEYNOTE 905 (NCT03924895)	Étude de phase 3, randomisée, en ouvert dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab en traitement adjuvant après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien versus l'association enfortumab vedotin + pembrolizumab (+ exérèse et curage ganglionnaire) versus exérèse et curage ganglionnaire seuls sur la survie sans progression chez des patients atteints de de carcinome urothélial infiltrant le muscle	31 mai 2027
Etude EV 304/ KEYNOTE B15 (NCT04700124)	Étude de phase 3, randomisée, en ouvert dont L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'enfortumab vedotin + pembrolizumab après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien comparé au traitement standard par chimiothérapie (gemcitabine + cisplatine) après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien chez des patients atteints de de carcinome urothélial infiltrant le muscle	23 décembre 2026

4. Discussion

Au total, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au enfortumab vedotin a démontré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine dans une étude de phase III (étude KEYNOTE-A39 / EV-302) de supériorité, randomisée (1 :1), ouverte, comparative versus une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez 886 patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique sur les co-critères de jugement principaux, la survie sans progression (évalué par un CRI) et la survie globale :

- Survie sans progression, sur la population ITT (co-critère de jugement principal) : médiane de 12,5 mois versus 6,3 mois (HR = 0,450 ; IC_{95%}[0,3777 ; 0,538] ; p < 0,00001) ;
- Survie globale, sur la population ITT (co-critère de jugement principal) : médiane de 31,5 mois versus 16,1 mois (HR = 0,468 ; IC_{95%}[0,376 ; 0,582] ; p < 0,00001).

La supériorité a également été démontrée sur le taux de réponse objective ; néanmoins aucune différence significative n'a été notée sur le critère du temps jusqu'à la progression de la douleur.

Par ailleurs, on souligne les points suivants :

- la qualité de vie était un critère exploratoire et de ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.
- parmi les patients du groupe comparateur (chimiothérapie), le traitement de maintenance par avelumab n'était pas systématique chez les patients répondeurs, seulement 135 patients parmi les 196 répondeurs (69%) ont été traités. Donc 61 patients (31%) de ce groupe ne l'ont pas reçu conformément aux recommandations. En conséquence, la transposabilité des résultats ne peut être assurée.
- Plusieurs événements indésirables spécifiquement liés au pembrolizumab ou à l'enfortumab vedotin et connus ont été identifiés. Les événements les plus préoccupants ont été les atteintes cutanées, neurologiques, digestives, les pneumopathies et les EI à médiation immunitaire.
- Les données sont issues d'une analyse intermédiaire avec un suivi limité (17,2 mois) et une possible surestimation de l'effet.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance +/- limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au enfortumab vedotin sur la morbi-mortalité, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou 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 :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au enfortumab vedotin est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

La combinaison est destinée à traiter une maladie rare car le nombre de patients en première ligne du carcinome urothélial au stade localement avancé ou métastatique est estimé à environ 6 221 patients par an au maximum.

5.2 Absence de traitement approprié

Dans l'indication retenue par la CT pour l'accès précoce, à savoir en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine,

il n'existe pas de traitement approprié, malgré l'existence de protocoles de chimiothérapie à base de sels de platine, actuellement recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique.

En effet, les protocoles de chimiothérapies à base de sels de platine ne sont pas considérés comme un traitement approprié dans la mesure où :

- La prise en charge repose sur la combinaison gemcitabine – cisplatine suivi par un traitement d'entretien par BAVENCIO (avelumab) chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. Ces traitements sont accessibles et pris en charge par la solidarité nationale ;
- Les protocoles de chimiothérapies incluant le protocole gemcitabine-carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine et MVACdd (méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine dose dense) sont utilisées hors AMM dans l'indication ;
- L'absence de perte de chance pour les patients qui recevraient ces protocoles de chimiothérapies ne peut être garantie du fait que ces spécialités ne disposent pas de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes au regard de l'apport prévisible de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au enfortumab vedotin.

Par ailleurs, deux spécialités disposent d'une AMM dans un périmètre restreint mais ne sont pas considérées comme des traitements appropriés car elles ne sont pas prises en charge par la solidarité nationale :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

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

KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication considérée, est présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du fait du bénéfice apporté en matière d'efficacité avec des différences estimées sur les médianes de 6,2 mois sur le critère de la survie sans progression et de 15,4 mois sur la survie globale ;
- on ne dispose pas de donnée sur l'apport de cette association chez les patients non éligibles aux sels de platine ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques, pour les patients atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique naïfs de traitement étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- il participe à couvrir davantage un besoin médical partiellement couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine ».

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et non-éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine ».

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 1 an.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.