

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****5 décembre 2018**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 septembre 2018  
a fait l'objet d'une audition le 5 décembre 2018.*

***pembrolizumab*****KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

**KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	<b>L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)</b>
Motif de l'examen	<b>Nouvel examen à la demande du laboratoire suite au dépôt de nouvelles données, portant sur :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• les comparateurs cliniquement pertinents</li><li>• l'intérêt de santé publique, à la demande du laboratoire.</li></ul>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« KEYTRUDA est indiqué 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. »</b>

<b>Comparateurs cliniquement pertinent</b>	<b>Non modifiés par rapport à l'avis précédent.</b>
<b>ISP</b>	<b>KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.</b>
<b>Recommandations</b>	<b>La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne) sans disposer du pembrolizumab, tout en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce en comparaison à la chimiothérapie. Cet avis tient compte des alternatives restreintes à ce stade de la maladie et de l'apport du pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<p>AMM</p>	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (avis du collège de la HAS du 16/03/2016, SMR important, ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, non modifié par l'avis de la CT du 03/05/2017).</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) <math>\geq</math> 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (avis de la CT du 03/05/2017, SMR important, ASMR IV par rapport au docétaxel).</p> <p>27/01/2017 : en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq</math> 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (avis de la CT du 17/05/2017, SMR important, ASMR III par rapport à la bithérapie à base de sels de platine).</p> <p>02/05/2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV (avis de la CT du 04/04/2018, SMR important, ASMR V dans la stratégie thérapeutique).</p> <p>24/08/2017 : <b>extension d'indication 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 (indication faisant l'objet du présent avis)</b> et 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 dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>06/09/2018 : extension d'indication en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK (indication non encore évaluée par la Commission).</p> <p>06/09/2018 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq</math> 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (indication non encore évaluée par la Commission).</p> <p>PGR européen</p>
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste I  Médicament réservé à l'usage hospitalier  Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang  Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>

Classification ATC	2017	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Agents antinéoplasiques
	L01X	Autres agents antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux
	L01XC18	pembrolizumab

## 02 CONTEXTE

La commission de la Transparence a octroyé à KEYTRUDA (pembrolizumab), le 21/02/2018, un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie dans l'indication « 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 »<sup>1</sup> prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (gain absolu de 2,9 mois),
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans cette étude réalisée en ouvert,
- le risque plus élevé de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie observé dans cette étude

Le laboratoire sollicite une réévaluation des comparateurs cliniquement pertinents et de l'intérêt de santé publique de KEYTRUDA dans l'indication « 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. », sur la base de nouvelles données à savoir :

- des données publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur le fardeau lié aux cancers de la vessie en France;
- des résultats de survie globale et de survie ajustée à la qualité de vie, issus d'un modèle d'extrapolation à 5 ans des données de l'étude pivot KEYNOTE-045 ayant comparé le pembrolizumab aux chimiothérapies.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 50$  %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 1$  %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la transparence pour KEYTRUDA en date du 21/02/2018

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

**KEYTRUDA est indiqué 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.**

KEYTRUDA est indiqué 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)  $\geq 10$ .

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50$  % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. »

## 04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

<b>Date de l'avis</b>	21/02/2018
<b>Indication</b>	« KEYTRUDA est indiqué 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. »
<b>SMR</b>	Important.
<b>ASMR</b>	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (gain absolu de 2,9 mois),</li> <li>- l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans cette étude réalisée en ouvert,</li> <li>- le risque plus élevé de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie observé dans cette étude,</li> </ul> la Commission considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
<b>ISP</b>	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité KEYTRUDA dans cette indication.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne). Cependant le risque plus élevé de décès précoce (dans les deux premiers mois de traitement) en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en compte pour la prescription de KEYTRUDA. Il est rappelé que la présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours) ont été identifiés, à ce jour, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce.

<b>Recommandations</b>	<p>La Commission souligne que KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne), en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce en comparaison à la chimiothérapie.</p> <p>La Commission recommande la mise en place d'un registre des patients traités par KEYTRUDA dans cette indication afin de surveiller et de documenter les facteurs pronostiques et prédictifs de la mortalité précoce observée en deuxième ligne de traitement et plus.</p> <p>La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Si une étude existante permet de répondre à un ou plusieurs de ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.</p> <p>La Commission recommande également la mise en commun des données individuelles de tous les patients traités par anticorps anti PD-1/PD-L1 afin d'identifier les facteurs prédictifs de réponse et le cas échéant les facteurs pronostiques et prédictifs de mortalité précoce.</p>
------------------------	--

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

**En l'absence de nouvelles données concernant les alternatives thérapeutiques de KEYTRUDA, il n'y a pas lieu de modifier les comparateurs cliniquement pertinents de pembrolizumab dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, identifiés par la Commission dans son avis du 21/02/2018.**

A noter que l'Association Française d'Urologie, dans ses recommandations actualisées en novembre 2018<sup>2</sup>, considère KEYTRUDA comme le traitement standard recommandé après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, et l'inclusion dans un essai clinique ou un traitement palliatif comme alternatives thérapeutiques. Cette recommandation est en accord avec l'avis initial de la Commission du 21/02/2018.

Il convient également de souligner que les recommandations du NCCN ainsi que celles de l'EAU actualisées en 2018, bien que privilégiant le traitement par KEYTRUDA après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine sur la base des données disponibles, citent toujours les chimiothérapies comme des options thérapeutiques dans cette situation (à noter que la vinflunine n'est pas disponible aux USA)<sup>3,4</sup>.

## 06 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le laboratoire a déposé pour cette réévaluation de l'ISP les éléments suivants :

- des données publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur le fardeau lié aux cancers de la vessie en France;
- des résultats de survie globale et de survie ajustée à la qualité de vie, issus d'un modèle d'extrapolation à 5 ans des données de l'étude pivot KEYNOTE-045 ayant comparé le pembrolizumab aux chimiothérapies.

<sup>2</sup> Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018-2020 : tumeurs de la vessie. Progrès en urologie 2018 ; 28 (supplément) : 46-78

<sup>3</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder cancer. Version 2.2018. Février 2018.

<sup>4</sup> Witjes A, Bruins E, Compérat EM et al. Updated 2018 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer.

## 06.1 Rappel du libellé de l'intérêt de santé publique dans l'avis du 21/02/2018

« Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité du carcinome urothélial, en particulier au stade localement avancé non résecable ou métastatique,
  - la faible incidence de la maladie,
  - des données cliniques d'efficacité et de tolérance démontrant un gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie (+2,9 mois), avec un risque de décès augmenté par rapport à la chimiothérapie dans les deux premiers mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs au pembrolizumab,
  - du caractère ouvert de l'étude pivot, ne permettant pas d'étudier les données de qualité de vie des patients,
  - l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,
- KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication. »

## 06.2 Nouvelles données

### 6.2.1 Gravité de la maladie

D'après l'OMS, en 2016<sup>5</sup>, le cancer de la vessie a été associé en France à 106 300 années de vies perdues en bonne santé (DALYs<sup>6</sup>), dont 100 300 années de vies perdues du fait de décès prématuré (YLL<sup>7</sup>) et 6 000 années de vie avec une altération de l'état de santé (YLD<sup>8</sup>). Ces données confirment la gravité de la maladie.

### 6.2.2 Incidence

En France, l'incidence du cancer de la vessie est faible. Les projections de l'incidence et de la mortalité mises à jour en 2018 estiment à 13 338 le nombre de nouveaux cas dont 5 013 décès<sup>9</sup>.

### 6.2.3 Impact supplémentaire de KEYTRUDA sur la morbi-mortalité

Selon l'étude médico-économique réalisée par le laboratoire en vue de documenter l'efficacité de KEYTRUDA<sup>10</sup>, l'extrapolation à 5 ans des données de survie globale de l'étude pivot KEYNOTE-045 a estimé la durée de vie moyenne à 1,57 année chez les patients traités par pembrolizumab versus 0,94 année chez ceux traités par une chimiothérapie, soit un gain moyen d'environ +7,6 mois par patient. Le gain moyen en survie ajustée à la qualité de vie a été estimé à 4,8 mois par patient par rapport à la chimiothérapie. Le taux de survie à 5 ans a été estimé à 16% avec pembrolizumab et 1,7% avec la chimiothérapie (cependant la survie simulée à 5 ans pour les chimiothérapies semble sous-estimée par rapport aux données issues de la base américaine

<sup>5</sup> WHO. Disease burden and mortality estimates. Disponible en ligne: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/)

<sup>6</sup> Disability Adjusted Life Year (DALY)

<sup>7</sup> Years of Life Lost (YLL)

<sup>8</sup> Years of Life Disability (YLD)

<sup>9</sup> Francim, HCL, Santé publique France, INCa. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 - Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice : Santé publique France [mis à jour le 02/01/2018 ; consulté le 23/07/2018]. Disponible à partir de l'URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017-Tumeurs-solides>

<sup>10</sup> Avis d'efficacité pour KEYTRUDA dans le carcinome urothélial (2<sup>ème</sup> ligne) en date du 10 juillet 2018. HAS. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/keytruda\\_10072018\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/keytruda_10072018_avis_efficience.pdf)



« Surveillance, Epidemiology and End Results » qui montrent un taux de survie à 5 ans de 5% chez les patients ayant un carcinome urothélial au stade métastatique<sup>11</sup>).

En considérant une population cible de 2 300 patients (cf. Avis de la CT du 21/02/2018), l'impact de KEYTRUDA est estimé par le laboratoire à 7 360 années de vie gagnées sur 5 ans dont 4 600 années de vie en bonne santé par rapport à la chimiothérapie.

La Commission souligne que cette étude médico-économique réalisée par le laboratoire en vue de documenter l'efficacité de KEYTRUDA ne permet pas de tirer de conclusions robustes en termes d'impact de KEYTRUDA sur la morbi-mortalité.

#### 6.2.4 Qualité de vie des patients

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données concernant la qualité de vie des patients.

#### 6.2.5 Impact sur le parcours de santé et/ou de vie des patients

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données concernant l'impact de KEYTRUDA sur le parcours de santé et/ou de vie des patients.

Pour rappel, KEYTRUDA s'administre par voie injectable en hôpital de jour toutes les 3 semaines, au même titre que les taxanes ou la vinflunine. Aucune durée maximale de traitement n'est précisée dans le RCP de KEYTRUDA, cependant les patients ayant eu une réponse complète pouvaient arrêter leur traitement s'ils avaient été traités par pembrolizumab pendant 24 semaines au minimum. Les chimiothérapies sont habituellement administrées pendant une durée maximale de 6 cycles (cependant aucune durée de traitement maximale n'est précisée dans le RCP de JAVLOR (vinflunine)).

**En conclusion, il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission de l'intérêt de KEYTRUDA pour la santé publique (cf. avis de la CT du 21/02/2018).**

## 07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne) sans disposer du pembrolizumab, tout en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce en comparaison à la chimiothérapie. Cet avis tient compte des alternatives restreintes à ce stade de la maladie et de l'apport du pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique.

---

<sup>11</sup> Surveillance, Epidemiology and End Results (SEERS). Cancer Stat Facts: Bladder cancer. Disponible en ligne: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html> (consulté le 23/07/2018)