

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juin 2019

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	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale
Indication concernée	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale le 17/07/2015 (procédure centralisée) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) puis extension d'indication: - 29/07/2016 : en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 1\%$, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure - 27/01/2017 : en monothérapie dans le traitement du CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK, en 1^{ère} ligne - 02/05/2017 : en monothérapie dans le traitement du 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 - 24/08/2017 : en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine - 24/08/2017 modifiée le 06/07/2018: en monothérapie dans le traitement du 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 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018) - 04/09/2018 : 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. - 04/09/2018 : 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 (indication non encore évaluée par la commission, objet du présent avis) - 12/12/2018 : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (indication non encore évaluée par la commission). - 11/03/2019 : en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (indication non encore évaluée par la commission).
Indications thérapeutiques remboursables actuellement	« Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). » « 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. » « 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 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 (cf. Pharmacodynamie). »
Indication thérapeutique remboursable actuellement mais avec un SMR insuffisant	Sans objet.
Indications thérapeutiques non remboursables actuellement	« Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète. » <i>(indication non encore évaluée par la Commission)</i> « 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. » (indication non encore évaluée par la commission, objet du présent avis) « 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) ≥ 10 » (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018). « 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. » <i>(en attente de la décision ministérielle d'inscription au remboursement)</i> « Keytruda, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde » <i>(indication non encore évaluée par la Commission)</i>
Conditions actuelles de prise en charge	Collectivités

02 CONTEXTE

L'article R.163-12 du Code de la Sécurité Sociale prévoit que : « *Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription sur les listes ou l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article*

L.5123-2 du code de la santé publique, notamment une extension des indications thérapeutiques, ou dans les données qui ont été prises en compte dans la fixation du prix du médicament, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue d'en faire part au ministre chargé de la sécurité sociale et à la Haute Autorité de santé ; celui-ci en informe le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé. A cette occasion, les conditions d'inscription peuvent être modifiées à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise qui exploite le médicament, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 [...] ».

A ce titre, les laboratoires MSD FRANCE ont informé la Commission de la modification de l'AMM pour les spécialités KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion concernant une extension d'indication :

« 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 ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. »

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de KEYTRUDA dans cette extension d'indication.

Selon le RCP, l'extension d'indication de KEYTRUDA dans le traitement du HNSCC a été basée sur les résultats de l'étude KEYNOTE-040, étude randomisée, en ouvert, contrôlée versus un traitement standard (au choix parmi méthotrexate, docétaxel ou cétuximab) chez 495 patients ayant un HNSCC récidivant ou métastatique en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine administrée pour un HNSCC récidivant ou métastatique ou après une chimiothérapie à base de sels de platine administrée dans le cadre d'un traitement d'induction, concomitant ou adjuvant, et qui n'étaient pas candidats à une thérapie locale à visée curative. L'étude n'a pas permis de montrer une différence en termes de survie globale (critère principal de jugement) dans la population en intention de traiter (HR = 0,82 ; IC 95 % 0,67-1,01) avec une valeur unilatérale de p de 0,0316). Les résultats dans le sous-groupe de patients ayant une expression de PD-L1 (TPS¹) ≥ 50 % (correspondant à la population restreinte du libellé de l'AMM) sont disponibles dans le RCP de KEYTRUDA².

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité KEYTRUDA dans cette indication et rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas agréée aux collectivités dans l'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 ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. »

¹ Tumor Proportion Score (TPS) : score de proportion tumorale

² <https://www.ema.europa.eu/en>