

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
2 OCTOBRE 2019

pembrolizumab
KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Modification de l'Autorisation de Mise sur le Marché

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement.

01 CONTEXTE

Le laboratoire a informé la Commission de modifications du RCP de KEYTRUDA 25 mg/ml et KEYTRUDA 50 mg, portant sur l'équivalence posologique dans les indications en monothérapie :

- traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète
- 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) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
- traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 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.
- 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.
- traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- 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 .
- 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.

A noter que la CT a déjà pris en compte des modifications des conditions d'inscription portant sur le remplacement de la posologie 2 mg/kg par une dose fixe de 200 mg, toutes les 3 semaines, dans le traitement du mélanome avancé et du CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, le 7 novembre 2018¹

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Des modifications de RCP sont intervenues le 28 mars 2019 et ont concerné notamment les rubriques suivantes :

► Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration :

La dose recommandée de KEYTRUDA était de 200 mg toutes les 3 semaines dans toutes les indications de l'AMM.

Elle reste ainsi dans le cadre d'un traitement en association. Dans le cadre d'un traitement en monothérapie, elle peut également être de 400 mg toutes les 6 semaines.

► Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Il est précisé dans le RCP que « Sur la base de la modélisation et de la simulation des relations dose/exposition pour l'efficacité et la tolérance pour le pembrolizumab, il n'y a pas de différences cliniquement significatives d'efficacité ou de tolérance entre les doses de 200 mg toutes les

¹https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17344_KEYTRUDA_PIS_RCP_AVIS2_CT17344.pdf

3 semaines, de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et de 400 mg toutes les 6 semaines en monothérapie (voir rubrique 4.2). »

Cf. tableau face-face des modifications du RCP en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

Elle rappelle que la modification de la posologie de KEYTRUDA repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines de pembrolizumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids. Dans ce contexte, elle souligne que l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient n'est pas adaptée, en particulier considérant les patients de moins de 100 kg pour lesquels une dose inférieure à 200 mg toutes les 3 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption par la Commission : 2 octobre 2019
Présentations concernées	<u>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6) <u>KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 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) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (objet du présent avis). 27/01/2017 : extension d'indication 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 ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. 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. 24/08/2017 : 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. 24/08/2017 : extension d'indication 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). 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). 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 ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (indication non encore évaluée par la Commission). 12/12/2018 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète 11/03/2019 : 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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
Classification ATC	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)

05 ANNEXE – TABLEAU FACE FACE DES MODIFICATIONS DU RCP

RCP février 2019 (dernier dépôt HAS) (variation II/060 : indication CBNPC épidermoïde en 1ère ligne en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel – KN-407)	Décision CE du 28 mars 2019 (variation II/062 : ajout schéma posologique toutes les 6 semaines)
4.2 Posologie et mode d'administration (...) <u>Posologie</u> La dose recommandée de KEYTRUDA est de 200 mg, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines. (...)	4.2 Posologie et mode d'administration (...) <u>Posologie</u> La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA dans le cadre d'un traitement en association est de 200 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. (...)
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques (...) <u>Efficacité et sécurité clinique</u> <u>Dosage chez les patients atteints d'un mélanome et d'un CBNPC</u> Des doses de pembrolizumab de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans des études cliniques effectuées dans le mélanome ou dans le CBNPC préalablement traité. Sur la base des relations dose/exposition pour l'efficacité et la tolérance pour le pembrolizumab, il n'y a pas de différences cliniquement significatives d'efficacité et de tolérance entre les doses de 200 mg ou de 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients atteints de mélanome ou de CBNPC. La dose recommandée de pembrolizumab est de 200 mg toutes les 3 semaines. (...)	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques (...) <u>Efficacité et sécurité clinique</u> Des doses de pembrolizumab de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans des études cliniques effectuées dans le mélanome ou dans le CBNPC préalablement traité. Sur la base de la modélisation et de la simulation des relations dose/exposition pour l'efficacité et la tolérance pour le pembrolizumab, il n'y a pas de différences cliniquement significatives d'efficacité ou de tolérance entre les doses de 200 mg toutes les 3 semaines, de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et de 400 mg toutes les 6 semaines en monothérapie (voir rubrique 4.2). (...)