



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), uniquement chez les patients non résécables d'emblée.

Avis défavorable au remboursement chez les patients résécables d'emblée.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire). Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque).

Les protocoles de chimiothérapies recommandés (ESMO) sont :

1) en association au bévacizumab :

- les doubles chimiothérapies : FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI

- la triple chimiothérapie FOLFOXIRI6, chez les patients sélectionnés (considérés comme « fit » et pour lesquels une cytoréduction est visée)
- la mono chimiothérapie par 5-FU, chez les patients ne pouvant pas tolérer un traitement plus agressif

2) en association au panitumumab ou au cétuximab : les doubles chimiothérapies FOLFOX/FOLFIRI

Certaines tumeurs peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Néanmoins, hormis KEYTRUDA (pembrolizumab), il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour ces patients. Leur prise en charge est identique à celle des patients n'ayant pas de tumeur MSI-H/dMMR.

Place du médicament

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée.

Compte tenu du risque de progression initialement augmenté (2-3 premiers mois) chez les patients ayant reçu du pembrolizumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie ± thérapie ciblée, la Commission recommande une utilisation prudente chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour la 2^{ème} ligne de traitement, (hors champ de l'indication actuelle de KEYTRUDA (pembrolizumab)), chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, la Commission rappelle que l'association encorafenib-cetuximab n'a été évaluée que chez des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne par chimiothérapie +/- thérapie ciblée. La place, en 2^{ème} ligne de traitement, de l'association encorafenib-cetuximab, chez des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne par KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est actuellement pas connue. En l'absence de données disponibles permettant d'évaluer la meilleure stratégie chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, la Commission recommande que cette stratégie soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - IMPORTANT dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients résécables d'emblée
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport à une chimiothérapie standard ± thérapie ciblée, en termes de survie sans progression : augmentation en moyenne de 2,9 mois [IC95% : 0,7-5,1] au cours des 24 premiers mois de suivi, dans une étude de phase III randomisée en ouvert et, - du profil de tolérance marqué par une fréquence moins importante d'événements indésirables de grades 3-5 et d'événements indésirables graves, et une fréquence plus importante d'événements indésirables d'intérêt particulier (identifiés comme risques importants dans le PGR) ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale sur une analyse intermédiaire prévue au protocole ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; <p>la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée.</p>
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée.</p> <p>Compte tenu du risque de progression initialement augmenté (2-3 premiers mois) chez les patients ayant reçu du pembrolizumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie ± thérapie ciblée, la Commission recommande une utilisation prudente chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.</p> <p>Pour la <u>2^{ème} ligne de traitement (hors champ de l'indication actuelle de KEYTRUDA (pembrolizumab))</u>, chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, la Commission rappelle que l'association encorafenib-cetuximab n'a été évaluée que chez des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne par chimiothérapie +/- thérapie ciblée. La place, <u>en 2^{ème} ligne de traitement</u>, de l'association encorafenib-cetuximab, chez des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne par KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est actuellement pas connue. En l'absence de données disponibles permettant d'évaluer la meilleure stratégie chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, la Commission recommande que cette stratégie soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.</p>
Population cible	Environ 1 084 patients par an

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 21/01/2021 : « KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). ».

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un inhibiteur du PD-1 (*programmed cell death-1*) ayant obtenu une AMM centralisée le 17/07/2015 dans le traitement du mélanome. Plusieurs extensions d'indication ont été obtenues notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin, le carcinome urothélial, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et carcinome à cellules rénales¹.

02 INDICATIONS

« Cancer colorectal

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

Mélanome

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 adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 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 cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.

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 cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules 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.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après

échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

Carcinome urothélial

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 (voir rubrique 5.1).

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 (voir rubrique 5.1).

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou 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 (voir rubrique 5.1).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1). »

03 POSOLOGIE

« Test MSI-H/dMMR pour les patients atteints de cancer colorectal

Pour le traitement par KEYTRUDA en monothérapie, **un test validé du statut tumoral MSI H/dMMR est recommandé pour sélectionner les patients atteints de cancer colorectal** (voir rubriques 4.1 et 5.1 du RCP).

Posologie

La dose recommandée de KEYTRUDA est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

[...]

Mode d'administration

KEYTRUDA est à usage intraveineux. Il doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus. »

04 BESOIN MEDICAL

Avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018 dont 54% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France². Il constitue la deuxième cause de décès par cancer en France. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 90% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique). Environ 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie³.

Concernant la prise en charge du cancer colorectal métastatique, les recommandations européennes (ESMO)³ et françaises (TNCD)⁴ distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables). Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire). Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque). L'anticorps anti-VEGF, bévacizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR, panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés.

La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) tumoraux (tumeur primitive ou métastases) est nécessaire dans le choix de la stratégie thérapeutique.

A noter qu'en l'absence de mutation des gènes RAS, il n'y a pas de stratégie clairement établie sur le choix de la thérapie ciblée (bévacizumab, panitumumab ou cetuximab), à utiliser en association à la chimiothérapie. En présence d'une mutation des gènes RAS, seul le bévacizumab peut être utilisé, en association à la chimiothérapie⁵.

Les protocoles de chimiothérapies recommandés (ESMO), en association aux thérapies ciblées, sont :

1. en association au bévacizumab :
 - o les doubles chimiothérapies : FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI⁶
 - o la triple chimiothérapie FOLFOXIRI⁶, chez les patients sélectionnés (considérés comme « fit » et pour lesquels une cytoréduction est visée)
 - o la mono chimiothérapie par 5-FU, chez les patients ne pouvant pas tolérer un traitement plus agressif
2. en association au panitumumab ou au cetuximab : les doubles chimiothérapies FOLFOX/FOLFIRI

Certaines tumeurs peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Ces tumeurs MSI-H/dMMR représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques⁷. Au sein du microenvironnement tumoral de ces tumeurs, l'expression de certains « checkpoints » immunitaires (dont PD-1 et PD-L1) serait particulièrement augmentés⁸. Néanmoins, hormis KEYTRUDA (pembrolizumab), il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour ces patients. Leur prise en charge est identique à celle des patients n'ayant pas de tumeur MSI-H/dMMR.

² INCa – Cancer colorectal. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal> (consulté le 24/02/2021)

³ Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014

⁴ Thésaurus National de Cancérologie Digestive – Cancer colorectal métastatique. Disponible en ligne : <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique#ancr5042> (consulté le 24/02/2021)

⁵ AVASTIN – Avis de la CT du 20/04/2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14663_AVASTIN_Colorectal_1ligne_PIC_REEV_Avis3_CT14663.pdf (consulté le 24/02/2021)

⁶ FOLFOX : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-FU (+ acide folinique) + irinotécan ; CAPOX : capécitabine + oxaliplatine ; FOLFOXIRI : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine + irinotécan

⁷ Tougeron D et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

⁸ Llosa NJ et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. Cancer Discov 2015

Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives citées précédemment (chimiothérapie associée à une thérapie ciblée). Malgré ces traitements, la durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois⁹. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. L'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou la déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN étant de connaissance récente, les traitements utilisés dans le cadre du cancer colorectal métastatique indépendamment de la présence ou pas de ces anomalies sont retenus comme les comparateurs cliniquement pertinents du pembrolizumab (KEYTRUDA) dans sa nouvelle indication.

Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire). Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée.

Les protocoles de chimiothérapies possibles, associés aux thérapies ciblées, sont :

1. en association au bévacizumab :
 - les doubles chimiothérapies : FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI¹⁰
 - la triple chimiothérapie FOLFOXIRI⁶, chez les patients sélectionnés (considérés comme « *fit* » et pour lesquels une cytoréduction est visée)
 - la mono chimiothérapie par 5-FU, chez les patients ne pouvant pas tolérer un traitement plus agressif
2. en association au panitumumab ou au cétuximab : les doubles chimiothérapies FOLFOX/FOLFIRI

⁹ Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016

¹⁰ FOLFOX : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-FU (+ acide folinique) + irinotécan ; CAPOX : capécitabine + oxaliplatine ; FOLFOXIRI : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine + irinotécan

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
FLUORO-URACILE (5FU) (fluorouracile) <i>Roche</i> et génériques (<i>Accord, Ebewe, Pfizer, Teva</i>)	Non	- Adénocarcinomes digestifs évolués - Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.	13/07/1994 (Inscription)	Important		Oui
ELOXATINE (oxaliplatine) <i>Sanofi</i> et génériques (<i>Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Medac, Mylan, Sun, Teva</i>)	Non	En association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques (protocole FOLFOX)	04/11/1998 (Inscription)	Important	En association avec les fluoropyrimidines, amélioration du service médical rendu modeste , par rapport aux traitements de première intention du cancer colo-rectal métastatique disponibles actuellement.	Oui
CAMPTO (irinotécan) <i>Pfizer</i> et génériques (<i>Accord, Arrow, Fresenius, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Mylan</i>)	Non	Cancers colorectaux métastatiques en 1 ^{ère} ligne : - en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et l'acide folinique (AF) chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie	16/02/2000 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) par rapport à l'association 5-FU/Acide folinique.	Oui
		- en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab		Important		
		- en association au cétuximab, uniquement avec KRAS de type sauvage, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) n'ayant pas reçu de traitement préalable pour maladie métastatique		Important		
		- en association avec la capécitabine, avec ou sans bévacizumab		Important		
XELODA (capécitabine) <i>Roche</i>	Non	Traitement du cancer colorectal métastatique	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 08/07/2009).	Oui

et génériques (Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva)						
AVASTIN (bévacizumab) Roche et biosimilaires (Samsung, Amgen, Pfizer)	Non	En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique	20/04/2016 (RI)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer colorectal métastatique par rapport à des traitements anti-EGFR (VECTIBIX ou ERBITUX) associés à une chimiothérapie en cas tumeur RAS non muté (absence de supériorité versus un anti-EGFR tous deux associés à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans deux études). ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule en cas de tumeur RAS muté (gain en survie sans progression noté dans deux études sur trois avec une amplitude allant de 1,4 à 4 mois)	Oui
ERBITUX (cétuximab) Merck	Non	Cancer colorectal métastatique avec gènes RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : - en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, - en association au FOLFOX, en 1ère ligne	02/12/2015 (Réévaluation)	Important	Compte tenu des données non concluantes versus bevacizumab et l'absence de données comparatives versus panitumumab [...] ASMR V dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne de traitement.	Oui
VECTIBIX (panitumumab) Amgen	Non	Cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne, en association avec un protocole FOLFOX	03/09/2014 (Réévaluation)	Important	En l'absence de données comparatives versus les autres biothérapies indiquées chez ces patients [...] ASMR V (inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter le développement concomitant, dans la même indication, de l'atezolizumab et du nivolumab +/- ipilimumab¹¹. A ce jour, ces médicaments ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents faute de données et d'AMM en 1^{ère} ligne.

A noter que l'ipilimumab et le nivolumab ont été autorisés par la FDA (*Food and Drug Administration*) dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)¹². Cependant, cette autorisation ne concerne que les patients ayant progressé après chimiothérapie, soit en 2^{ème} ligne de traitement. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab).

¹¹ COMMIT study : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02997228> et CHECKMATE 8HW study : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008030>

¹² FDA : <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM aux états-unis avec un libellé plus large : « *Keytruda is indicated as monotherapy for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer* ».

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans son extension d'indication dans le cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) repose principalement sur l'étude clinique KEYNOTE 177.

Il s'agit d'une étude de supériorité, de phase III, en ouvert, randomisée, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab versus des protocoles de chimiothérapies standards. Elle a été réalisée chez 307 patients ayant un cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement systémique pour leur maladie métastatique auparavant (1^{ère} ligne de traitement).

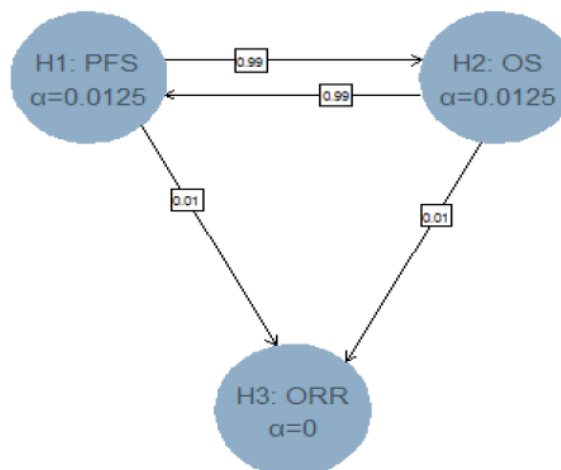
07.1 Efficacité

Référence	A phase III study of pembrolizumab (mk-3475) vs. chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) stage IV colorectal carcinoma (KEYNOTE-177)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02563002
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du pembrolizumab, par rapport aux protocoles de chimiothérapies standards en termes de :

	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression, évaluée par un comité de relecture indépendant, en utilisant les critères RECIST 1.1 - Survie globale chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN
Type de l'étude	<p>Étude de phase III, de supériorité, comparative versus protocoles de chimiothérapies standards, randomisée (randomisation non stratifiée), menée en ouvert, en 2 groupes parallèles.</p> <p>A noter que le comité de relecture indépendant a réalisé ses évaluations en aveugle du groupe de traitement.</p>
Date et durée de l'étude	<p>Dates de 1^{er} et dernier patient inclus : 30/11/2015 – 19/02/2018</p> <p>Date de l'extraction des données : 19/02/2020</p> <p>Etude conduite dans 120 centres dans 23 pays (dont 9 centres en France ayant inclus 36 patients)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Cancer colorectal métastatique (stade IV) - Instabilité microsatellitaire élevée ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN, confirmée localement - ECOG 0 ou 1 - Maladie initiale mesurable selon les critères RECIST 1.1
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement systémique antérieur pour le stade IV du cancer colorectal (chimiothérapie adjuvante pour le cancer colorectal autorisée, si terminée depuis plus de 6 mois) - Maladie auto-immune nécessitant un traitement systémique, au cours des 2 années précédentes - Immunodéficience, corticothérapie systémique ou traitement immunosuppresseur - Métastases actives du système nerveux central et/ou méningite carcinomateuse - Chirurgie dans les 28 jours précédents - Traitement antérieur par immunothérapie (anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2 ...) - VIH, hépatite B aiguë ou chronique active, hépatite C - Antécédent de tuberculose
Schéma de l'étude	<p>Principaux critères d'éligibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer colorectal de stade IV MSI-H/dMMR • Patients naïfs de traitement • ECOG 0/1 • Maladie mesurable par RECIST 1.1 <p>R (1:1)</p> <p>Bras pembrolizumab 200 mg Q3W (35 cycles maximum)</p> <p>Bras chimiothérapie ± Thérapie ciblée Selon le choix de l'investigateur, Q2W</p> <ul style="list-style-type: none"> • mFOLFOX6 ± bevacizumab/ cetuximab • FOLFIRI ± bevacizumab/ cetuximab <p>Jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou décision de retrait du patient/ médecin</p> <p>Cross-over optionnel : Pembrolizumab 200mg Q3W jusqu'à 35 cycles</p> <p>Suivi de la tolérance et de la survie</p> <p>Critères de jugement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principaux : PFS (RECIST v1.1, CRI) et OS • Secondaires hiérarchisés : ORR (RECIST v1.1, CRI)
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (1:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 200 mg, voie IV, toutes les 3 semaines <p><u>Groupe expérimental :</u> le choix du protocole de chimiothérapie standard a été laissé au choix de l'investigateur. Ce choix devait être effectué avant la randomisation. Les protocoles autorisés pour cette étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mFOLFOX6 : oxaliplatine 85 mg/m² IV (J1) + leucovorine 400 mg/m² (J1) + 5-FU 400 mg/m² IV (J1) puis 5-FU 1200 mg/m² IV continue durant 2 jours ; toutes les 2 semaines - mFOLFOX6 + bévacizumab 5 mg/kg IV (J1) - mFOLFOX6 + cetuximab 400 mg/m² IV (J1) puis 250 mg/m² une fois par semaine

	<ul style="list-style-type: none"> - FOLFIRI : irinotécan 180 mg/m² IV (J1) + leucovorine 400 mg/m² (J1) + + 5-FU 400 mg/m² IV (J1) puis 5-FU 1200 mg/m² IV continue durant 2 jours ; toutes les 2 semaines - FOLFIRI + bévacicumab 5 mg/kg IV (J1) - FOLFIRI+ cetuximab 400 mg/m² IV (J1) puis 250 mg/m² une fois par semaine <p><u>Cross-over</u> : pour les patients du groupe contrôle (chimiothérapie standard), un cross-over, avec traitement par pembrolizumab (jusqu'à 35 cycles), a été proposé en cas de progression de la maladie, déterminée avec les critères RECIST 1.1 par le comité de relecture indépendant. Les patients ayant arrêté leur traitement pour événement indésirable, retrait de consentement ou toute autre raison que la progression de la maladie, n'étaient pas éligibles à ce cross-over. Le traitement par pembrolizumab ne pouvait débuter qu'au moins 30 jours après la fin de la dernière dose de chimiothérapie. La proposition de cross-over était optionnelle et laissée à la discrétion des investigateurs.</p> <p><u>Arrêt et reprise du pembrolizumab</u> : les patients ayant été traités par pembrolizumab durant au moins 8 cycles (environ 6 mois), et ayant une réponse complète selon les critères RECIST 1.1, confirmée par 2 imageries réalisées à au moins 4 semaines d'intervalle, pouvaient (à la discrétion de l'investigateur) arrêter le traitement. Un retraitement de 17 cycles de pembrolizumab était néanmoins possible en cas de progression. Les patients pouvaient recevoir jusqu'à 35 cycles de pembrolizumab.</p> <p>Les patients ont été traités jusqu'à la survenue d'une maladie progressive (cf. cross-over pour les patients du groupe contrôle), d'une toxicité inacceptable, d'un retrait de consentement ou d'une décision de l'investigateur.</p> <p><u>Chirurgie à visée curative</u> : durant l'étude, les patients pouvaient recevoir une chirurgie (primitif + métastase) à visée curative, en cas de réponse au traitement. L'éligibilité à la chirurgie était évaluée par l'investigateur, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients pouvaient ensuite reprendre leur traitement, soit similaire à celui pré-chirurgie, soit via le cross-over pour les patients du groupe chimiothérapie standard, si les conditions étaient remplies (cf. ci-dessus).</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Il existait deux co-critères de jugement principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression, évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 : définie comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause, ou la progression de la maladie, selon les critères RECIST, évaluée par le comité de relecture indépendant, en centralisé et en aveugle du groupe de traitement. Les patients n'ayant pas eu de progression de la maladie ou de décès à la date de point étaient censurés à leur date de dernière nouvelle. - Survie globale : définie comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore vivants à la date de point étaient censurés à leur date de dernière nouvelle.
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement hiérarchisé</u> : taux de réponse globale, évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 : défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolérance - Survie sans progression 2 - Survie sans progression, selon les critères irRECIST - Durée de réponse, selon les critères RECIST 1.1 - Qualité de vie (évaluée par le QLQ-C30, le QLQ-CR29 et l'EQ-5D)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été fixé à approximativement 300 patients. Les hypothèses suivantes ont été utilisées, pour le calcul, pour chacun des co-critères de jugement principal :</p> <p><u>Survie sans progression</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque α : 0,0125 (unilatéral) - Puissance : 0,98

	<ul style="list-style-type: none"> - HR estimé : 0,55 - Survie sans progression médiane dans le groupe contrôle : 10 mois - Durée d'inclusion : 30 mois - Durée de suivi minimum : 13 mois - Arrêts d'étude : 5% par an <p>Sous ces hypothèses, 209 progressions/décès étaient nécessaires.</p> <p><u>Survie globale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque α : 0,0125 (unilatéral) - Puissance : 0,85 - HR estimé : 0,62 - Survie globale médiane dans le groupe contrôle : 24 mois - Durée d'inclusion : 30 mois - Durée de suivi minimum : 33,5 mois - Arrêts d'étude : 2% par an <p>Sous ces hypothèses, 190 décès étaient nécessaires.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Survie sans progression et survie globale : les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées en utilisant le test du log-rank. L'effet du traitement a été estimé à l'aide d'un modèle de Cox : hazard ratio (HR) et IC95% correspondant. L'hypothèse de proportionnalité des risques du modèle de Cox a été vérifiée graphiquement, à l'aide des courbes log[-log]. Si cette hypothèse n'était pas vérifiée, l'effet du traitement était estimé à l'aide de la RMST (<i>restricted mean survival time</i>) : différence des RMST entre les 2 groupes, et IC95% correspondant.</p> <p>Pour la survie globale, étant donnée la possibilité de changement de traitement pour les patients du groupe contrôle (cross-over), une analyse exploratoire a été réalisée selon la méthode RPSFT (<i>rank preserving structural failure time</i>).</p> <p>Taux de réponse globale : la proportion de réponse globale a été comparée entre les groupes en utilisant la méthode de Miettinen et Nurminen. La différence du taux de réponse globale entre les groupes, et son IC95% ont également été calculés.</p> <p><u>Contrôle du risque alpha : multiplicité des critères</u></p> <p>Afin de maintenir un risque alpha global à 0,025 (unilatéral), le risque alpha a été réparti entre les deux co-critères de jugement principaux : 0,0125 pour chaque critère.</p> <p>Une stratégie de réallocation du risque alpha a également été prévue. Notamment pour l'analyse du taux de réponse globale, qui était testé avec un risque alpha à 0,025 (unilatéral) en cas de résultats statistiquement significatifs sur les 2 co-critères de jugement principaux, ou un risque alpha à 0,0125 (unilatéral) en cas de résultat statistiquement significatif sur un seul critère. En cas de résultats non statistiquement significatifs pour les 2 co-critères principaux, le taux de réponse globale n'était pas testé.</p> <p>Cette stratégie est détaillée dans la figure ci-dessous :</p>



Contrôle du risque alpha : analyses intermédiaires

Deux analyses intermédiaires des co-critères de jugement principaux ont été planifiés :

- Analyse intermédiaire 1 : analyse intermédiaire de la survie sans progression et de la survie globale. Cette analyse a été planifiée après la survenue d'environ 162 événements de survie sans progression, avec au moins 6 mois de suivi pour le dernier patient randomisé.
- Analyse intermédiaire 2 : analyse finale de la survie sans progression et analyse intermédiaire de la survie globale. Cette analyse a été planifiée après la survenue d'environ 209 événements de survie sans progression (correspondant au calcul du nombre de sujets nécessaire) ou 24 mois après l'inclusion du dernier patient.
- Analyse finale de la survie globale : planifiée après la survenue de 190 décès (correspondant au calcul du nombre de sujets nécessaire).

La méthode de Lan et DeMets (par approximation des seuils définis par O'Brien et Fleming) a été utilisée afin de définir les seuils retenus pour chacune des 3 analyses (2 analyses intermédiaires + analyse finale).

Les seuils sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Analysis	Criteria for Conduct of Analysis	Endpoint	p-value [†]	Approximate Efficacy Boundary (HR) [†]
Interim Analysis 1: Interim PFS and interim OS analysis	To be performed after 1) approximately 162 PFS events have occurred; and 2) 6 months after last subject randomized Expected OS events: ~95	PFS	0.0046	0.66
		OS	0.0004	0.50
Interim Analysis 2: Final PFS and interim OS analysis	To be performed after approximately 209 PFS events have occurred or 24 months after last subject randomized, whichever occurs first. Expected OS events: ~135	PFS	0.0111	0.73
		OS	0.0029	0.62
Final Analysis: Final OS analysis	To be performed after approximately 190 OS events have occurred or 12 months after Interim Analysis 2, whichever occurs first.	OS	0.0115	0.72

[†]The "p value" and "Approximate Efficacy Boundary (HR)" for efficacy assume no re-distribution of initially assigned type I error.

Populations d'analyses

Population en intention de traiter : correspond à l'ensemble des patients randomisés, analysés selon leur groupe de randomisation. Cette population a été utilisée pour les critères d'efficacité.

Population de tolérance : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, analysés selon le traitement effectivement reçu. Cette population a été utilisée pour l'analyse de la tolérance.

Principaux amendements au protocole

- Novembre 2017 : ajout de la survie globale en co-critère de jugement principale, le nombre de sujet nécessaire a été augmenté à 300 patients, le calendrier des analyses intermédiaires a été modifié
- Avril 2018 et décembre 2019 : modifications du calendrier prévu pour la réalisation des analyses intermédiaires et finales

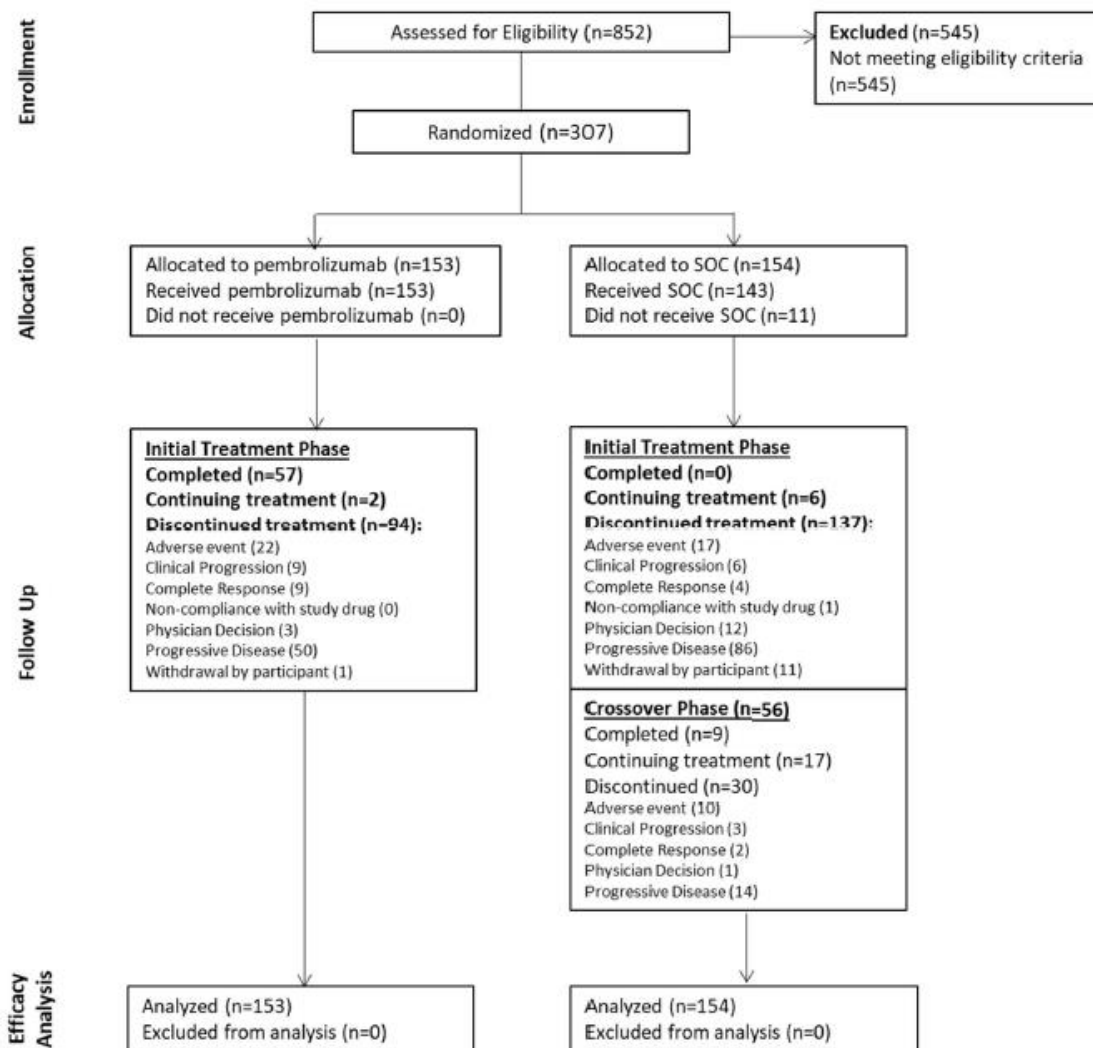
Résultats :

Effectifs

Au total, 307 patients ont été randomisés dans l'étude : 153 dans le groupe pembrolizumab et 154 dans le groupe chimiothérapie standard (population ITT).

Onze patients (7%) du groupe chimiothérapie standard n'ont pas reçu de traitement à l'étude, alors que tous les patients du groupe pembrolizumab en ont reçu. Le motif a été renseigné pour 6 patients : 3 retraits de consentements et 3 décès. La population de tolérance était donc composée de 296 patients.

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude KEYNOTE 177



▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge médian était de 63 ans, et 50% des patients étaient des femmes. L'origine géographique majoritaire était l'Europe de l'Ouest/Amérique du Nord (72%). Le stade ECOG était 0 pour 52% des patients, et 1 pour 48% d'entre eux.

Pour 50% des patients, il s'agissait d'un stade métastatique d'emblée. La tumeur primitive était localisée majoritairement à droite (68%). Les métastases étaient localisées au niveau hépatique ou pulmonaire chez 52% des patients. La majorité des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur (73%), 23% avaient reçu un traitement adjuvant seul.

Concernant le statut mutationnel (BRAF/KRAS/NRAS), 29% des patients avaient au moins un statut manquant ou indéterminé, mais parmi les gènes de statut déterminé, aucun n'était muté. Au total, 23% des patients n'avaient aucun gène muté, 23% des patients avaient une mutation KRAS/NRAS sans mutation BRAF V600E, 24% des patients avaient une mutation BRAF V600E sans mutation KRAS/NRAS et 1% des patients avaient tous les gènes mutés.

A noter que dans le groupe chimiothérapie standard, les patients ayant une mutation KRAS/NRAS n'ont pas été traités par cétuximab.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE 177

	Pembrolizumab (N=153)	Chimiothérapie standard (N=154)	Total (N=307)
Age, ans			
Médiane (min-max)	63 (24-93)	63 (26-90)	63 (24-93)
Sexe, n(%)			
Femme	82 (54%)	72 (47%)	154 (50%)
Origine géographique, n(%)			
Europe de l'Ouest/Amérique du Nord	109 (71%)	113 (73%)	222 (72%)
Asie	22 (14%)	26 (17%)	48 (16%)
Reste du monde	22 (14%)	15 (10%)	37 (12%)
ECOG, n(%)			
0	75 (49%)	84 (55%)	159 (52%)
1	78 (51%)	70 (46%)	148 (48%)
Localisation de la tumeur primitive, n(%)			
Droite	102 (67%)	107 (70%)	209 (68%)
Gauche	46 (30%)	42 (27%)	88 (29%)
Autre (dont bilatérale)	4 (3%)	5 (3%)	9 (3%)
Manquante	1 (1%)	0	1 (<1%)
Localisation des métastases, n(%)			
Hépatique ou pulmonaire	86 (56%)	73 (47%)	159 (52%)
Autre	67 (44%)	81 (53%)	148 (48%)
Stade au diagnostic, n(%)			
Récurrent	80 (52%)	74 (48%)	154 (50%)
Nouveau diagnostic	73 (48%)	80 (52%)	153 (50%)
Traitement systémique antérieur, n(%)			
Aucun	115 (75%)	109 (71%)	224 (73%)
Adjuvant seul	33 (22%)	37 (24%)	70 (23%)
Néoadjuvant seul	2 (1%)	3 (2%)	5 (2%)
Néoadjuvant et adjuvant	3 (2%)	5 (3%)	8 (3%)
Statut mutationnel, n(%)			
BRAF/KRAS/NRAS tous non mutés	34 (22%)	35 (23%)	69 (23%)
KRAS/NRAS mutés et BRAF V600E non muté	33 (22%)	38 (25%)	71 (23%)
BRAF V600E muté et KRAS/NRAS non mutés	34 (22%)	40 (26%)	74 (24%)
BRAF V600E/KRAS/NAS tous mutés	0	3 (2%)	3 (1%)
Autre*	52 (34%)	38 (25%)	90 (29%)
Protocole de chimiothérapie standard (choisi par l'investigateur avant la randomisation), n(%)			
FOLFOX	NA	14 (9%)	NA
FOLFOX + bévacicumab	NA	67 (44%)	NA
FOLFOX + cétuximab	NA	5 (3%)	NA
FOLFIRI	NA	17 (11%)	NA
FOLFIRI + bévacicumab	NA	40 (26%)	NA
FOLFIRI + cétuximab	NA	11 (7%)	NA

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; * correspond aux mutations BRAF autre que V600E, et cas particulier où aucun des 3 gènes n'étaient mutés (BRAF V600E, KRAS et NAS) mais qu'au moins un des résultats était manquant ou indéterminé

► Cross-over

Au 19/02/2020, 56 patients (36%) du groupe chimiothérapie standard ont effectué un *cross-over* vers le pembrolizumab. Parmi ces 56 patients, 30 (54%) ont ensuite arrêté le pembrolizumab, 17 (30%) étaient encore en cours de traitement, et 9 (16%) ont terminé la période de traitement par pembrolizumab.

Le motif principal d'arrêt du pembrolizumab était la progression de la maladie (14 arrêts sur 30), et la survenue d'événement indésirable (10 arrêts sur 30).

Pour l'évaluation du critère de jugement principal de survie sans progression, le *cross-over* n'avait pas d'impact, puisqu'il n'a été proposé qu'aux patients du groupe chimiothérapie standard ayant déjà eu l'événement d'intérêt (maladie progressive). Pour l'évaluation du critère de jugement principal de survie globale, les patients ont été analysés selon leur groupe de randomisation (chimiothérapie standard). Une analyse exploratoire a été réalisée selon la méthode RPSFT (*rank preserving structural failure time*).

► Critères de jugement principaux : survie sans progression évaluée par le comité de relecture indépendant et survie globale

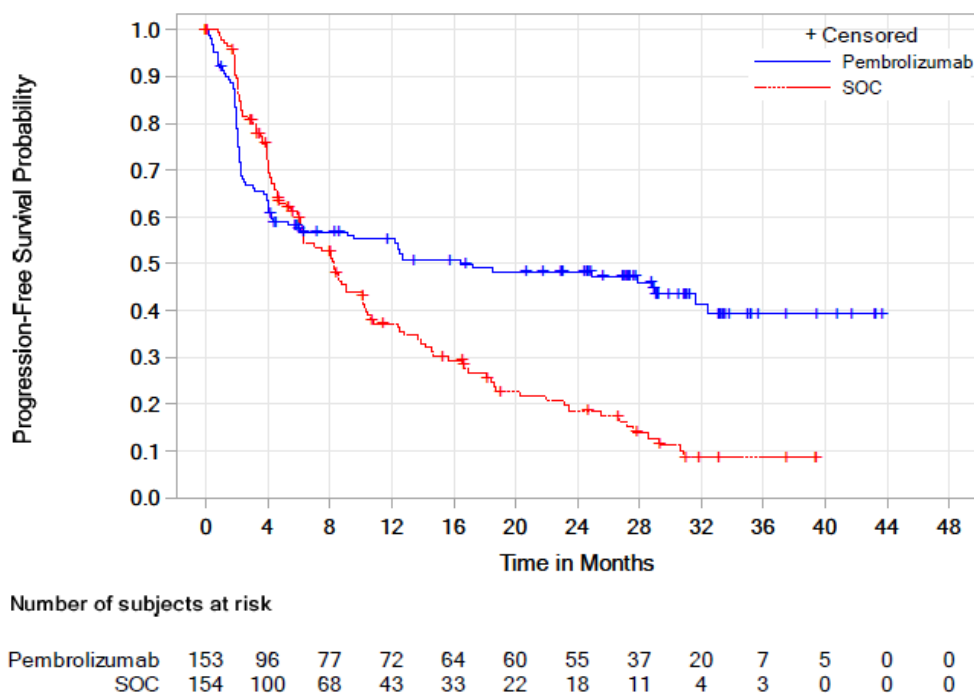
Lors de l'analyse des résultats de l'analyse intermédiaire 1, le comité de surveillance indépendant (*external data monitoring committee*) a recommandé la poursuite de l'étude. Les résultats présentés ci-après sont ceux de l'analyse intermédiaire 2, correspondant à l'analyse finale pour la survie sans progression et à une analyse intermédiaire de la survie globale. Cette analyse a été réalisée 24 mois après l'inclusion du dernier patient.

► Survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant

Un total de 195 événements (64%) a été comptabilisé au cours du suivi : 82 (54%) dans le groupe pembrolizumab, et 113 (73%) dans le groupe chimiothérapie standard.

La médiane de survie sans progression a été de 16,5 mois [IC95% : 5,4-32,4] dans le groupe pembrolizumab, et de 8,2 mois [IC95% : 6,1-10,2] dans le groupe chimiothérapie standard, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 8,3 mois en faveur du groupe pembrolizumab, $p=0,0002$ (test du log-rank, inférieur au seuil prédéfini).

Figure 2. Survie sans progression, évaluée par le comité de relecture indépendant, analyse finale



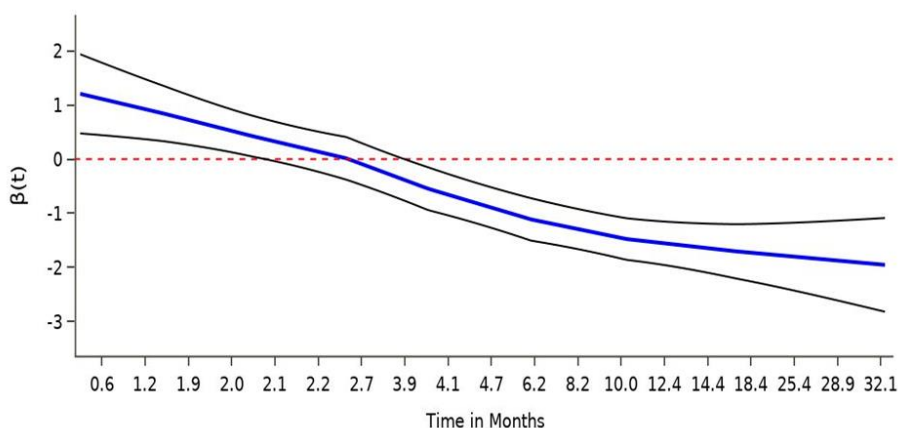
Les analyses de sensibilité (courbes de Kaplan-Meier) réalisées : 1) avec une censure à la date de la dernière évaluation sans progression en cas de progression après une évaluation manquante, 2) en considérant comme une progression les patients n'ayant pas eu de progression selon les critères HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis version définitive

RECIST 1.1 mais arrêtant le traitement à l'étude ou instaurant un nouveau traitement anti-cancéreux) ont mis en évidence des résultats similaires.

L'hypothèse des risques proportionnels, nécessaire à la réalisation d'un modèle de Cox, a été vérifiée graphiquement (évolution du coefficient β dans le temps) et statistiquement (test de Grambsch et Therneau). Ces deux vérifications ont mis en évidence un non-respect de cette hypothèse. En conséquence, le modèle de Cox (hazard ratio) ne peut pas être utilisé pour estimer la taille d'effet du traitement, et ces résultats ne seront pas détaillés.

L'analyse de l'évolution du risque de progression/décès au cours du temps (courbe ci-dessous) a mis en évidence un risque plus important de progression/décès dans le groupe pembrolizumab avant 2,5 mois, et un risque plus important de progression/décès dans le groupe chimiothérapie après 2,5 mois.

Figure 3. Evolution du risque de progression/décès (coefficient β) au cours du temps



Du fait du non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, une analyse selon la méthode RMST (*restricted mean survival time*) a été réalisée afin d'estimer la taille d'effet du traitement. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Analyse de la survie sans progression selon la méthode RMST

	Pembrolizumab (N=153)		Chimiothérapie standard (N=154)		Différence (IC95%)
	Evénements	RMST (IC95%)	Evénements	RMST (IC95%)	
RMST à 6 mois	64	4,4 (4,1-4,7)	57	4,8 (4,6-5,1)	-0,5 (-0,9 ; -0,0)
RMST à 9 mois	65	6,1 (5,5-6,6)	75	6,4 (5,9-6,9)	-0,3 (-1,1 ; 0,4)
RMST à 12 mois	67	7,8 (7,0-8,5)	85	7,6 (6,9-8,3)	0,1 (-0,9 ; 1,2)
RMST à 18 mois	75	10,8 (9,6-12,0)	97	9,5 (8,4-10,6)	1,3 (-0,3 ; 2,9)
RMST à 24 mois	76	13,7 (12,0-15,4)	105	10,8 (9,4-12,2)	2,9 (0,7 ; 5,1)
RMST à 30 mois	80	16,5 (14,3-18,6)	111	11,7 (10,0-13,4)	4,8 (2,0 ; 7,5)
RMST à 36 mois	82	18,9 (16,4-21,5)	113	12,2 (10,4-14,2)	6,7 (3,4 ; 9,9)

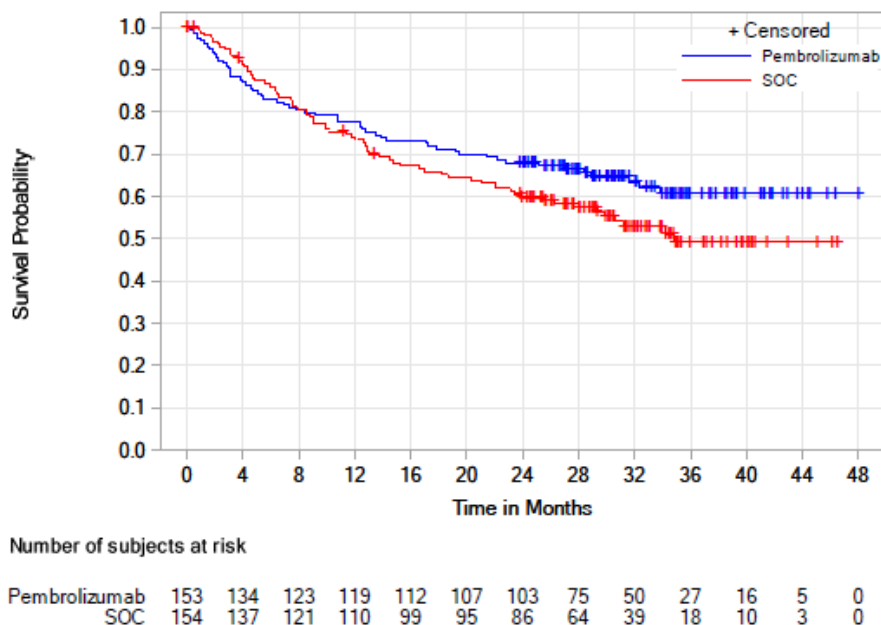
La survie sans progression a été augmentée, en moyenne, de 2,9 mois [IC95% : 0,7-5,1], au cours des 24 premiers mois de suivi, dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe chimiothérapie standard.

► Survie globale

Un total de 125 décès (41%) a été comptabilisé au cours du suivi : 56 (37%) dans le groupe pembrolizumab et 69 (45%) dans le groupe chimiothérapie standard.

A la date d'évaluation, la médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (NS) : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab et a été de 34,8 mois [IC95% : 26,3-NE] dans le groupe chimiothérapie standard.

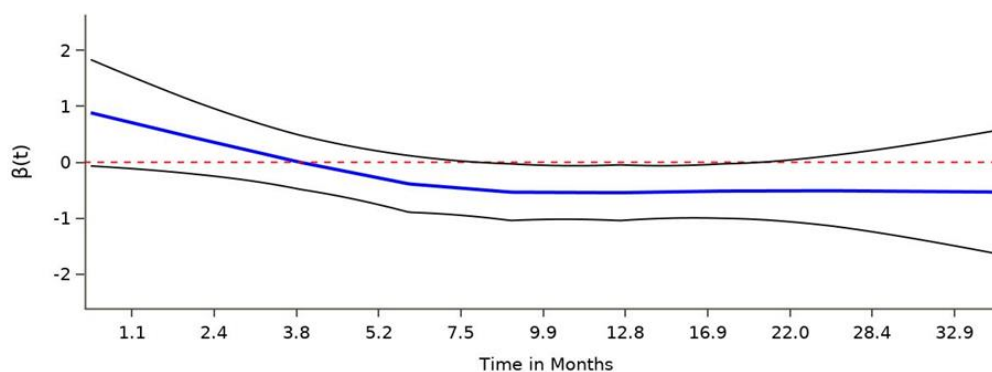
Figure 4. Survie globale, analyse intermédiaire 2



Comme pour la survie sans progression, l'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement et statistiquement, et un non-respect de cette hypothèse a été mis en évidence. Les résultats du modèle de Cox, ainsi que les résultats de l'analyse exploratoire par la RPSFT (*rank preserving structural failure time*), réalisée avec un modèle de Cox, ne seront pas présentés.

L'analyse de l'évolution du risque de décès au cours du temps (courbe ci-dessous) a suggéré un risque plus important de décès dans le groupe pembrolizumab avant 4 mois, et un risque plus important de décès dans le groupe chimiothérapie après 4 mois.

Figure 5. Evolution du risque de décès (coefficient β) au cours du temps



Les caractéristiques des 32 patients (19 dans le groupe pembrolizumab (12%), et 13 dans le groupe chimiothérapie (8%)) décédés au cours des 4 premiers mois ont été analysées. Certaines caractéristiques étaient plus fréquentes (>20%) dans le groupe pembrolizumab : âge > 70 ans (53% versus 31%), présence de métastases hépatiques ou pulmonaires (84% versus 39%), taux d'ACE (antigène carcino-embryonnaire) élevé (79% versus 46%).

De la même manière, les caractéristiques des 32 patients décédés au cours des 4 premiers mois, et celles des patients décédés après ont été analysées. Certaines caractéristiques étaient plus fréquentes (>20%) chez les patients décédés au cours des 4 premiers mois : score ECOG 1 (90% versus 48%), cancer nouvellement diagnostiqué (75% versus 51%).

L'analyse finale des résultats de survie globale est planifiée après la survenue de 190 décès (calcul du nombre de sujets nécessaire).

► Critère de jugement secondaire avec gestion de la multiplicité des analyses : taux de réponse globale

Lors de l'analyse intermédiaire 2, le taux de réponse globale a été de 44% [IC95% : 36-52] dans le groupe pembrolizumab, et de 33% [IC95% : 26-41] dans le groupe chimiothérapie standard. La différence absolue estimée a été de 11% [IC95% : -0,2-21%], et n'était pas statistiquement significative (p supérieur au seuil prédéfini).

A noter que le taux de maladie progressive a été de 29% [IC95% : 22-37] dans le groupe pembrolizumab, et de 12% [IC95% : 8-19] dans le groupe chimiothérapie standard.

► Critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces critères sont considérés comme purement exploratoires, et ne sont donc pas détaillés de manière exhaustive.

Parmi les 67 patients du groupe pembrolizumab et les 51 patients du groupe chimiothérapie standard en réponse globale (critère secondaire hiérarchisé), **la médiane de la durée de réponse n'a pas été atteinte (min-max : 2,3-41,4) dans le groupe pembrolizumab et a été de 10,6 mois (min-max : 2,8-37,5) dans le groupe chimiothérapie standard.**

► Chirurgie post-randomisation

Une chirurgie à visée curative, réalisée après la randomisation (mais avant l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux ou du *cross-over*) a été réalisée chez 14 patients (9%) du groupe pembrolizumab et 13 patients (8%) du groupe chimiothérapie standard.

Lors de l'analyse principale de la survie sans progression, ces patients ont été censurés à la date de la chirurgie. Une analyse de sensibilité de la survie sans progression, étudiant également les progressions survenant après la chirurgie, a été réalisée. Les résultats, en termes de survie médiane, étaient similaires à l'analyse principale.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE 177 à l'aide des questionnaires spécifiques QLQ-C30, QLQ-CR29 et du questionnaire générique EQ-5D¹³.

Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- l'étude a été réalisée en ouvert,
- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude KEYNOTE 177

La population de tolérance a inclus 296 patients : 153 dans le groupe pembrolizumab et 143 dans le groupe chimiothérapie standard.

Les durées médianes d'exposition ont été de 11 mois (min-max : 0-31) dans le groupe pembrolizumab et de 6 mois (min-max : 0-40) dans le groupe chimiothérapie standard.

¹³ André T et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux de la phase initiale de traitement : les résultats des patients du groupe chimiothérapie standard, ayant effectué le *cross-over* vers le pembrolizumab, seront présentés séparément.

La quasi-totalité des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 97% dans le groupe pembrolizumab, et 99% dans le groupe chimiothérapie standard. Les EI les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude KEYNOTE 177, au 19/02/2020

	Pembrolizumab N=153	Chimiothérapie standard N=143
Diarrhée	68 (44%)	89 (62%)
Fatigue	58 (38%)	72 (50%)
Nausée	47 (31%)	85 (59%)
Douleur abdominale	37 (24%)	42 (29%)
Diminution de l'appétit	36 (24%)	58 (41%)
Vomissement	33 (22%)	53 (37%)
Arthralgie	28 (18%)	7 (5%)
Fièvre	28 (18%)	20 (14%)
Anémie	27 (18%)	32 (22%)
Douleur dorsale	26 (17%)	24 (17%)
Constipation	26 (17%)	45 (32%)
Toux	26 (17%)	23 (16%)
Prurit	25 (16%)	12 (8%)
Augmentation des ASAT	24 (16%)	12 (8%)
Vertiges	24 (16%)	27 (19%)
Augmentation des ALAT	22 (14%)	16 (11%)
Augmentation des phosphatases alcalines	22 (14%)	6 (4%)

A noter également une fréquence plus importante, dans le groupe pembrolizumab, de nasopharyngite (13% versus 7%), d'hypothyroïdie (12% versus 2%) et d'infection des voies aériennes supérieures (11% versus 6%).

La proportion de patients ayant eu un EI de grade 3-5 a été de 56% dans le groupe pembrolizumab, et de 78% dans le groupe chimiothérapie standard. Les EI de grade 3-5 les plus fréquents ont été la diarrhée (6% dans le groupe pembrolizumab versus 11% dans le groupe chimiothérapie standard), l'anémie (5% versus 11%), la neutropénie (0% versus 15%) et la diminution des neutrophiles (0% versus 17%).

La proportion de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 41% dans le groupe pembrolizumab, et de 52% dans le groupe chimiothérapie standard. Les EIG les plus fréquents dans le groupe pembrolizumab ont été la douleur abdominale (5% dans le groupe pembrolizumab versus 1% dans le groupe chimiothérapie standard), la diarrhée (3% versus 6%), la fièvre (3% versus 0%), l'insuffisance rénale aigüe (2% versus 1%), la colite (2% versus 0%), la pneumonie (2% versus 1%), l'insuffisance surrénalienne (1% versus 0%), les colites auto-immunes (1% versus 0%) et les hépatites (1% versus 0%).

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 4% (6 décès) dans le groupe pembrolizumab, et de 5% (7 décès) dans le groupe chimiothérapie standard. Ces décès ont été considérés (étude en ouvert) comme liés à l'EI pour 1 patient du groupe chimiothérapie standard, et aucun patient du groupe pembrolizumab. A noter qu'un décès du groupe pembrolizumab a été classé en cause inconnue.

La proportion de patients ayant arrêté leur traitement suite à un EI a été de 14% dans le groupe pembrolizumab, et de 12% dans le groupe chimiothérapie standard. Les EI les plus fréquemment concernés, dans le groupe pembrolizumab, ont été l'augmentation des ALAT (1%), la colite auto-immune (1%), la colite (1%) et l'hépatite (1%).

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 31% des patients du groupe pembrolizumab, et chez 13% des patients du groupe chimiothérapie standard. Il s'agissait d'EI de grade 3-5 chez 9% des patients du groupe pembrolizumab, et 2% des patients du groupe chimiothérapie standard. Il s'agissait d'EIG chez 11% des patients du groupe pembrolizumab, et 1% des patients du groupe chimiothérapie standard. Les principaux EI d'intérêt ont été : l'hypothyroïdie (12% dans le groupe pembrolizumab versus 2% dans le groupe chimiothérapie standard), la colite (7% versus 0%), la pneumonie (4% versus 1%), l'hyperthyroïdie (4% versus 0%), l'insuffisance surrénalienne (3% versus 0%) et les hépatites (3% versus 0%).

Patients cross over

Au total, 56 patients (36%) du groupe chimiothérapie standard ont effectué un *cross-over* vers le pembrolizumab.

Parmi eux, 95% ont eu au moins un EI après le *cross-over*. La proportion d'EIG a été de 46%, et celle d'EI de grade 3-5 de 59%. Ces proportions sont similaires à celles du groupe pembrolizumab, en phase initiale.

Aucun décès n'a été considéré comme lié à un EI.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 29.0 du 08/12/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions indésirables d'origine immunologique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pneumopathie ○ Colite ○ Hépatite ○ Néphrite ○ Endocrinopathie
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

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 04/09/2018 au 03/09/2019.

Durant cette période :

- 16 signaux ont été ouverts et clôturés : dermatose acantholytique et kérato-acanthose, méningite aseptique, insuffisance médullaire, perforation gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, glomérulonéphrite, lymphohistiocytose hémophagocytaire, événements hépatiques, lichen plan, anomalie hépatique et charge virale VHB, névrite optique, insuffisance surrénalienne primaire, psoriasis, rhabdomyolyse, lymphome à cellules B secondaire, tuberculose
- 2 signaux ont été ouverts et étaient toujours en cours : entérite, myélite
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour : ajout de la myasthénie gravis, du syndrome Vogt-Koyanagi-Harada, d'événements indésirables survenant en association à une chimiothérapie, des endocrinopathies d'origine immunologique (insuffisance surrénalienne),

7.3.4 Données issues du RCP

« Dans l'étude KEYNOTE-177, le taux de risque pour l'occurrence des événements de survie globale a été plus élevé pour pembrolizumab en comparaison avec la chimiothérapie pendant les 4 premiers mois de traitement, suivi d'un bénéfice de survie à long terme pour pembrolizumab (voir rubrique 5.1). »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans son extension d'indication en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), repose sur une étude de phase III (KEYNOTE 177).

Cette étude de supériorité, de phase III, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé le pembrolizumab à la chimiothérapie standard, en 2 groupes parallèles.

Au total, 307 patients ont été randomisés : 153 dans le groupe pembrolizumab et 154 dans le groupe chimiothérapie standard. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. L'âge médian était de 63 ans et 50% des patients étaient des femmes. L'origine géographique majoritaire était l'Europe de l'Ouest/Amérique du Nord (72%). Le stade ECOG était 0 pour 52% des patients, et 1 pour 48% d'entre eux. Pour 50% des patients, il s'agissait d'un nouveau diagnostic de cancer colorectal. Les métastases étaient localisées au niveau hépatique ou pulmonaire chez 52% des patients. La majorité des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur (73%). Concernant le statut mutationnel (BRAF/KRAS/NRAS), 29% des patients avaient au moins un statut manquant ou indéterminé, mais parmi les gènes de statut déterminé, aucun n'était muté. Au total, 23% des patients n'avaient aucun gène muté, 23% des patients avaient une mutation KRAS/NRAS sans mutation BRAF V600E, 24% des patients avaient une mutation BRAF V600E sans mutation KRAS/NRAS et 1% des patients avaient tous les gènes mutés. Les patients avaient tous une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

Le pembrolizumab (200 mg, voie IV) a été administré toutes les 3 semaines (ce qui correspond à une des posologies validées par son AMM). Dans le groupe chimiothérapie standard, les protocoles utilisés ont été FOLFOX + bévacizumab (44%), FOLFIRI + bévacizumab (26%), FOLFIRI (11%), FOLFOX (9%), FOLFIRI + cétuximab (7%) et FOLFOX + cétuximab (3%).

► Efficacité

Les co-critères de jugement principaux ont été la survie sans progression (SSP) évaluée en aveugle par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1, et la survie globale (SG). Les résultats présentés sont issus des données de la deuxième analyse intermédiaire (19/02/2020), correspondant à l'analyse finale de la SSP et une analyse intermédiaire de la SG, l'analyse finale de la SG est en attente.

Lors de l'analyse finale de la SSP, la médiane a été de 16,5 mois [IC95% : 5,4-32,4] dans le groupe pembrolizumab, et de 8,2 mois [IC95% : 6,1-10,2] dans le groupe chimiothérapie standard, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 8,3 mois en faveur du groupe pembrolizumab, $p=0,0002$ (test du log-rank, inférieur au seuil prédéfini). Compte tenu du non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, les résultats du modèle de Cox ne sont pas présentés. La taille d'effet du traitement a été estimée par la méthode RMST (*restricted mean survival time*) : la survie sans progression a été augmentée, en moyenne, de 2,9 mois [IC95% : 0,7-5,1], au cours des 24 premiers mois de suivi, dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe chimiothérapie standard.

Lors de cette analyse intermédiaire de la SG, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes. La médiane n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab [IC95% : NE-NE] et a été de 34,8 mois [IC95% : 26,3-NE] dans le groupe chimiothérapie standard (NS). Compte tenu du non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, les résultats du modèle de Cox ne sont pas présentés. A noter que l'analyse du risque de décès au cours du temps a suggéré un risque plus important de décès dans le groupe pembrolizumab avant 4 mois, et un risque plus important de décès dans le groupe chimiothérapie après 4 mois.

Lors de cette analyse intermédiaire du taux de réponse globale, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes. Le taux de réponse globale a été de 44% [IC95% : 36-52] dans le groupe pembrolizumab, et de 33% [IC95% : 26-41] dans le groupe chimiothérapie standard (NS). A

noter que le taux de maladie progressive a été de 29% [IC95% : 22-37] dans le groupe pembrolizumab, et de 12% [IC95% : 8-19] dans le groupe chimiothérapie standard.

Pour les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α , ils sont exploratoires.

Etant donné le caractère en ouvert de l'étude et l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α , aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

► Tolérance

La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-5 a été de 56% dans le groupe pembrolizumab, et de 78% dans le groupe chimiothérapie standard.

La proportion de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 41% dans le groupe pembrolizumab, et de 52% dans le groupe chimiothérapie standard.

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 4% (6 décès) dans le groupe pembrolizumab, et de 5% (7 décès) dans le groupe chimiothérapie standard.

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 31% des patients du groupe pembrolizumab, et chez 13% des patients du groupe chimiothérapie standard. Les plus fréquents ont été l'hypothyroïdie (12% versus 2%), la colite (7% versus 0%), la pneumonie (4% versus 1%) et l'hyperthyroïdie (4% versus 0%). Il s'agissait d'EI de grade 3-5 chez 9% des patients du groupe pembrolizumab, et 2% des patients du groupe chimiothérapie standard.

Au total, 56 patients (36%) du groupe chimiothérapie standard ont effectué un *cross-over* vers le pembrolizumab. Les proportions d'EI, EIG et d'EI de grades 3-5 ont été similaires à celles du groupe pembrolizumab, en phase initiale. Aucun décès n'a été estimé comme lié à un EI.

► Discussion

Au total, compte-tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude randomisée, en ouvert, ayant démontré la supériorité du pembrolizumab par rapport à une chimiothérapie standard, en termes de survie sans progression : augmentation en moyenne de 2,9 mois [IC95% : 0,7-5,1] au cours des 24 premiers mois de suivi ;
- malgré un risque initialement plus important de progression dans le groupe pembrolizumab, par rapport à la chimiothérapie standard, dans les 2-3 premiers mois, pouvant compromettre la réalisation d'une chirurgie métastatique à visée curative, chez les patients résécables d'emblée ;
- des données issues de l'analyse intermédiaire de la survie globale, n'ayant pas mis en évidence de différence statistiquement significative, mais suggérant un risque de décès plus important dans le groupe pembrolizumab avant 4 mois, et un risque plus important de décès dans le groupe chimiothérapie après 4 mois ;
- des données issues de l'analyse intermédiaire du taux de réponse globale, n'ayant pas mis en évidence de différence statistiquement significative, avec un taux de maladie progressive plus élevé dans le groupe pembrolizumab (29% versus 12%) ;
- de certaines limites méthodologiques :
 - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats des critères de jugement secondaires non hiérarchisés, car ne prenant pas en compte la multiplicité des tests ;
 - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie ;
- du profil de toxicité du pembrolizumab, marqué par :
 - une fréquence moins importante d'EI de grades 3-5 (56% versus 78%) et d'EI graves (41% versus 52%) ;
 - une fréquence plus importante d'EI d'intérêt particulier (31% versus 13%), notamment l'hypothyroïdie (12% versus 2%), la colite (7% versus 0%), la pneumonie (4% versus 1%) et l'hyperthyroïdie (4% versus 0%) ;
- de la transposabilité incertaine des résultats de l'étude KEYNOTE 177, obtenus avec une posologie de pembrolizumab de 200 mg toutes les 3 semaines, à l'autre posologie également validée par l'AMM : 400 mg toutes les 6 semaines, compte-tenu de l'absence de donnée ;
- de la transposabilité incertaine aux patients ECOG >1 ;

Par ailleurs, l'inclusion d'un groupe pembrolizumab + chimiothérapie aurait été intéressante.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbidité chez les patients non résécables d'emblée. L'impact sur la survie globale et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Il n'est toutefois pas attendu d'impact de KEYTRUDA (pembrolizumab) chez les patients résécables d'emblée.

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Lymphome de Hodgkin		
KEYNOTE-204	A phase III, randomized, open-label, clinical trial to compare pembrolizumab with brentuximab vedotin in subjects with relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma	En cours d'évaluation par la HAS
Cancer de l'œsophage 1^{ère} ligne		
KEYNOTE-590	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial of pembrolizumab (mk-3475) in combination with cisplatin and 5-fluorouracil versus placebo in combination with cisplatin and 5-fluorouracil as first-line treatment in subjects with advanced/metastatic esophageal carcinoma	Avis positif CHMP du 20/05/2021
Cancer du sein triple négatif métastatique 1^{ère} ligne		
KEYNOTE-355	A randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple negative breast cancer	En cours d'évaluation par l'EMA

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations européennes (ESMO)³ et françaises (TNCD)¹⁴ distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables). Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire). Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque).

L'anticorps anti-VEGF, bévacizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR, panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés.

La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) tumoraux (tumeur primitive ou métastases) est nécessaire dans le choix de la stratégie thérapeutique. L'indication du panitumumab et du cétuximab est désormais limitée aux patients présentant un statut RAS non muté, contrairement au bevacizumab qui peut être utilisé, quel que soit le statut RAS¹⁵.

A noter qu'en l'absence de mutation des gènes RAS, il n'y a pas stratégie clairement établie sur le choix de la thérapie ciblée (bévacizumab, panitumumab ou cétuximab), à utiliser en association à la chimiothérapie. En présence d'une mutation des gènes RAS, seul le bévacizumab peut être utilisé, en association à la chimiothérapie.

¹⁴ Thésaurus National de Cancérologie Digestive – Cancer colorectal métastatique. Disponible en ligne : <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique#ancr5042> (consulté le 24/02/2021)

¹⁵ AVASTIN – Avis de la CT du 20/04/2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14663_AVASTIN_Colorectal_1ligne_PIC_REEV_Avis3_CT14663.pdf (consulté le 24/02/2021)

Les protocoles de chimiothérapies recommandés (ESMO) sont :

1. en association au bévacizumab :
 - les doubles chimiothérapies : FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI¹⁶
 - la triple chimiothérapie FOLFOXIRI⁶, chez les patients sélectionnés (considérés comme « fit » et pour lesquels une cytoréduction est visée)
 - la mono chimiothérapie par 5-FU, chez les patients ne pouvant pas tolérer un traitement plus agressif
2. en association au panitumumab ou au cétuximab : les doubles chimiothérapies FOLFOX/FOLFIRI

Certaines tumeurs peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Néanmoins, hormis KEYTRUDA (pembrolizumab), il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour ces patients. Leur prise en charge est identique à celle des patients ne présentant pas de tumeur MSI-H/dMMR.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée.

Compte tenu du risque de progression initialement augmenté (2-3 premiers mois) chez les patients ayant reçu du pembrolizumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie ± thérapie ciblée, la Commission recommande une utilisation prudente chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour la 2^{ème} ligne de traitement (hors champ de l'indication actuelle de KEYTRUDA (pembrolizumab)), chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, la Commission rappelle que l'association encorafenib-cetuximab n'a été évaluée que chez des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne par chimiothérapie +/- thérapie ciblée. La place, en 2^{ème} ligne de traitement, de l'association encorafenib-cetuximab, chez des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne par KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est actuellement pas connue. En l'absence de données disponibles permettant d'évaluer la meilleure stratégie chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, la Commission recommande que cette stratégie soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹⁶ FOLFOX : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-FU (+ acide folinique) + irinotécan ; CAPOX : capécitabine + oxaliplatine ; FOLFOXIRI : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine + irinotécan
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 26/30
Avis version définitive

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients non résécables d'emblée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié considérant les données disponibles (amélioration de la survie sans progression, absence d'impact sur la survie globale et sur la qualité de vie),
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) est :

- important dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations (patients résécables d'emblée).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations (patients résécables d'emblée).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

▶ Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport à une chimiothérapie standard ± thérapie ciblée, en termes de survie sans

progression : augmentation en moyenne de 2,9 mois [IC95% : 0,7-5,1] au cours des 24 premiers mois de suivi, dans une étude de phase III randomisée en-ouvert et,

- du profil de tolérance marqué par une fréquence moins importante d'événements indésirables de grades 3-5 et d'événements indésirables graves, et une fréquence plus importante d'événements indésirables d'intérêt particulier (identifiés comme risques importants dans le PGR) ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale sur une analyse intermédiaire prévue au protocole ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résecables d'emblée.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Sans objet.

09.3 Population cible

► **Dans le périmètre du remboursement :**

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) correspond aux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal en France a été estimé en 2018 à 43 336¹⁷.

La proportion de patients ayant des métastases dès le diagnostic est estimée à 25%, soit 10 834 patients. Parmi les patients non métastatiques d'emblée, 50% développeront des métastases, soit 16 251 patients¹⁸.

La proportion de patients, atteints d'un cancer colorectal métastatique, présentant une MSI-H/dMMR est estimée à 5%, soit 1 355 patients¹⁹.

La proportion de patients résecables d'emblée est estimée au maximum à 20%, soit 271 patients²⁰.

La population cible est donc estimée à 1 084 patients par an.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁷ INCa – Le cancer colorectal en chiffres. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal> (consulté le 24/03/2021)

¹⁸ Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014

¹⁹ Tougeron D et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

²⁰ Wicherts DA et al. Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent. Eur J Surg Oncol 2007

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18 février 2021 Date d'examen : 19 mai 2021 Date d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>17 juillet 2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)</p> <p>29 juillet 2016 : extension d'indication (EI) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (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</p> <p>27 janvier 2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK</p> <p>2 mai 2017 modifiée le 9 mars 2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement</p> <p>24 août 2017 : EI 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</p> <p>24 août 2017 modifiée le 6 juillet 2018 : EI 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</p> <p>4 septembre 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.</p> <p>4 septembre 2018 : EI 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</p> <p>12 décembre 2018 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète</p>

	<p>11 mars 2019 : E1 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.</p> <p>26 août 2019 : en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>14 novembre 2019 : en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.</p> <p>21 janvier 2021 : KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) (objet du présent avis)</p> <p>PGR en cours</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>
Code ATC	L01XC18

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire