



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

08 SEPTEMBRE 2021

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

Nouvelle indication et réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe autologue n'est pas une option de traitement.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au brentuximab vedotin.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie administré pendant 2 à 8 cycles, suivi, en cas de masse résiduelle, d'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints.

En cas de rechute après ce traitement, le traitement de 2^{ème} ligne privilégié est basé sur une polychimiothérapie dite de rattrapage, suivie par une greffe autologue de cellules souches (ASCT) en

cas de réponse et en l'absence de contre-indication. Chez les patients inéligibles à une greffe, la poursuite des chimiothérapies est recommandée en consolidation.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute post-ASCT ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé.

Chez les patients réfractaires ou en rechute suite au brentuximab vedotin, les traitements de 4^{ème} ligne par nivolumab ou pembrolizumab peuvent être envisagés en l'absence d'utilisation préalable.

En pédiatrie, la prise en charge est similaire à celle de l'adulte.

Place du médicament

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire : après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque celle-ci n'est pas une option de traitement.

Motif de l'examen	Extension d'indication Réévaluation à la demande de la CT avec dépôt par le laboratoire des données demandées dans l'avis antérieur : données de suivi de l'étude KEYNOTE-087.
Indication concernée	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.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport au brentuximab vedotin en monothérapie en termes de survie sans progression avec un gain absolu estimé de 4,9 mois et un HR=0,65 [IC95% : 0,48-0,88], considéré comme cliniquement pertinent dans une étude de phase III randomisée en ouvert ayant inclus des patients en 3^{ème} ligne et plus ; et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures) ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; - l'absence de données comparatives chez l'enfant de 3 ans et plus, mais pour lesquels la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans cette maladie ; la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au brentuximab vedotin chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe autologue n'est pas une option de traitement.
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de 3 ^{ème} ligne ou plus chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire : après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque celle-ci n'est pas une option de traitement.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 245 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 09/03/2021 « 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 ».

Cette nouvelle indication élargit l'indication précédente, obtenue le 02/05/2017 « 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 ». Dans son avis d'inscription du 04/04/2018, la Commission avait estimé que le SMR était important et que la spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique¹. La Commission avait souhaité être destinataire des données de suivi de l'étude KEYNOTE-087.

Par rapport à la précédente indication dans le lymphome de Hodgkin classique évaluée (avis du 02/06/2017), la nouvelle indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) :

- inclut la population âgée de 3 ans et plus,
- le positionne à partir de la 3^{ème} ligne de traitement (et non plus à partir de la 4^{ème} ligne seulement).

Le présent avis se prononce sur l'entièreté de l'indication selon le nouveau libellé de l'AMM, qui est donc plus large, et intègre à la fois l'extension d'indication et l'indication réévaluée.

Pour rappel, 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 depuis, 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 rénales².

02 INDICATIONS

« 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.

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 du RCP).

¹ KEYTRUDA – Avis du 04/04/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16458_KEYTRUDA_LHc_PIC_EI_Avis3_CT16458.pdf (consulté le 07/06/2021)

² KEYTRUDA – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab (consulté le 07/06/2021)

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.

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 du RCP).

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 du RCP).

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 résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 du RCP).

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 du RCP).

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).

Cancer de l'œsophage

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 »

03 POSOLOGIE

« Posologie

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

La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. »

04 BESOIN MEDICAL

Le lymphome hodgkinien (LH) est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension dans des sites extra-ganglionnaires. Son diagnostic repose sur les résultats de la biopsie ganglionnaire (ganglion de taille suffisante) et la mise en évidence de cellules de Reed-Sternberg dans un environnement inflammatoire (lymphocytes T, B et autres cellules immunitaires normales).

L'incidence du LH est d'environ 2 100 nouveaux cas par an en France dont 55 à 60 % survenant chez l'homme³. Deux pics d'incidence sont observés : un chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Le LH peut concerner l'enfant et l'adolescent mais il est exceptionnel avant l'âge de 5 ans.

La classification de l'OMS distingue⁴ :

- le LH classique (LHc) dans 95% des cas, exprime le récepteur CD30 (CD30+) et comprend 4 sous-types histologiques : les formes scléro-nodulaires (40-70%), à cellularité mixte (30-50%), riches en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire ;
- et le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (5%) le plus souvent CD 30 négatif.

Le LH est généralement de bon pronostic avec un taux de survie nette à 5 ans d'environ 85%³. Ceci s'explique par la sensibilité du LHc à la chimiothérapie et à la radiothérapie conduisant à des taux de guérison élevés après le traitement de 1^{ère} ligne. Les rechutes surviennent dans environ 25% des cas et sont de gravité variable en fonction du délai de survenue, de la localisation et de l'âge du patient^{5 6}.

D'après les recommandations européennes⁷, le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie administré pendant 2 à 8 cycles, adaptée à la réponse tumorale évaluée par 18FDG-PET TDM et suivi, en cas de masse résiduelle, d'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints. Les protocoles de chimiothérapies pouvant être utilisés chez l'adulte sont les protocoles ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), BEACOPPesc (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone à doses progressives) ou encore Stanford V (doxorubicine, vinblastine, mechlorethamine, étoposide, vincristine, bleomycine et prednisolone).

³ INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, lymphome de Hodgkin. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes> (consulté le 07/06/2021)

⁴ Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016

⁵ Montanari F et al. Relapsed hodgkin lymphoma: management strategies. Curr Hematol Malig Rep 2014

⁶ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008

⁷ Eichenauer DA et al. Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018

L'obtention d'une réponse complète au traitement de 1^{ère} ligne est généralement observée chez plus de 80% des patients.

En cas de rechute après ce traitement, le traitement de 2^{ème} ligne privilégié est une reprise des chimiothérapies (dites de rattrapage), suivie en consolidation, par une greffe autologue de cellules souches (ASCT) en cas d'obtention d'une rémission partielle ou complète et de l'absence de contre-indication. Les associations DHAP (dexaméthasone, cytarabine haute dose, cisplatine), IGEV (ifosphamide, gemcitabine et vinorelbine) ou ICE (ifosphamide, carboplatine et étoposide) peuvent être proposées avant l'autogreffe. Chez les patients à risque accru de récurrence ou de progression après la greffe, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé⁸. L'ensemble de cette stratégie incluant une ASCT permet d'obtenir une rémission complète durable chez environ 50% des patients. Chez les patients inéligibles à une greffe, la poursuite des chimiothérapies est recommandée en consolidation.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute post-ASCT ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé⁹.

Chez les patients réfractaires ou en rechute suite au brentuximab vedotin, les traitements de 4^{ème} ligne par nivolumab¹⁰ ou pembrolizumab¹¹ peuvent être envisagés.

En pédiatrie, la stratégie de prise en charge est similaire à celle de l'adulte. Cependant, compte tenu de sa rareté, l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée.

Chez les patients adultes et 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 autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe autologue n'est pas une option, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Malgré ces traitements, le pronostic des patients inéligibles à la greffe ou réfractaire/en rechute post-ASCT est sombre, avec un taux de survie à 3 ans d'environ 30%¹². 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. Les CCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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.

⁸ ADCETRIS – Avis du 03/05/2017. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiele09052017_CT15701.pdf (consulté le 08/06/2021)

⁹ ADCETRIS – Avis du 06/03/2013. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf (consulté le 07/06/2021)

¹⁰ OPDIVO – Avis du 05/06/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17115_OPDIVO_LH_PIC_REEV_Avis3_CT17115.pdf (consulté le 07/06/2021)

¹¹ KEYTRUDA – Avis du 04/04/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16458_KEYTRUDA_LHc_PIC_EI_Avis3_CT16458.pdf (consulté le 07/06/2021)

¹² EPAR KEYTRUDA. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf (consulté le 08/06/2021)

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ADCETRIS (brentuximab vedotin) <i>Takeda</i>	Non	Traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte: 1. après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou 2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement	06/03/2013	Important	En dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée, la Commission de la transparence considère qu'ADCETRIS apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité chez l'adulte dans la prise en charge du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

En pédiatrie, aucun traitement ne dispose d'une AMM pour la prise en charge en 3^{ème} ligne des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication AMM évaluée est ADCETRIS (brentuximab vedotin)

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large « *KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory cHL, or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy* ».

► 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	En cours	NA
Allemagne	Oui	NA
Pays-Bas	Oui	NA
Belgique	Oui	NA
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/04/2018 (Extension d'indication)
Indication	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV
SMR	Le SMR est important dans l'indication de l'AMM.
ISP	KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En dépit du faible niveau de preuve des données fournies, KEYTRUDA est un traitement de recours chez les patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin. En l'absence de données comparatives à l'autre anti-PD1, OPDIVO (nivolumab) dans leur indication commune (en échec à la greffe et au brentuximab vedotin), la place de KEYTRUDA vis-à-vis d'OPDIVO n'est pas connue après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un

	<p>traitement par brentuximab vedotin. Les données préliminaires de tolérance sont insuffisantes pour hiérarchiser ces traitements.</p> <p>Comme pour OPDIVO, si la stratégie thérapeutique fait envisager une allogreffe, la prescription d'un anti-PD1 doit se faire au regard du nombre observé de réactions du greffon contre l'hôte, plus élevé chez l'ensemble des patients ayant reçu un anti-PD1, la Commission considère que l'existence de ce surrisque potentiel justifie que la mise en place du traitement par pembrolizumab soit décidée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.</p>
<p>ASMR (libellé)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité très limitées issues d'une phase II non comparative, multicohortes, en cours, montrant un pourcentage de réponse objective compris entre 66,7 et 75,4% avec un suivi médian de 15,9 mois, - du nombre de cas de réactions du greffon contre l'hôte et de la mortalité faisant suite à l'allogreffe de cellules souches, plus élevé qu'attendu, chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par pembrolizumab, - du besoin médical important chez les patients en rechutes multiples ou réfractaires, <p>la Commission considère que KEYTRUDA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), comme OPDIVO, - ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. <p>La stratégie de prise en charge de ces patients repose sur les différentes chimiothérapies hors AMM pouvant être proposées à ce stade de la maladie ou sur OPDIVO (en cas d'échec de l'autogreffe et du brentuximab vedotin) ainsi que l'allogreffe (en cas d'éligibilité).</p>
<p>Etudes demandées</p>	<p><u>Demandes de données</u></p> <p>La Commission regrette qu'aucune étude robuste comparant KEYTRUDA à la prise en charge habituelle reposant sur diverses chimiothérapies (cf paragraphe 06.1 Comparateurs) n'ait été réalisée. La Commission considère que les comparaisons indirectes fournies, à partir d'études non comparatives, ne sont pas susceptibles d'apporter de démonstration, avec un niveau de preuve satisfaisant, d'un apport thérapeutique ni de quantifier un éventuel gain.</p> <p>Dans ce contexte et au regard des incertitudes, tant en termes d'efficacité que de tolérance, la Commission souhaite obtenir des données comparatives robustes d'efficacité de KEYTRUDA versus les traitements actuellement proposés aux patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.</p> <p>De plus, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi de l'étude KEYNOTE-087.</p> <p><u>Autre recommandation</u></p> <p>La Commission considère que la mise en place du traitement par pembrolizumab doit être discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), dans son indication « 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 » avait principalement reposé

sur l'étude KEYNOTE-087, de phase II, non comparative. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 04/04/2018 seront rappelés aux paragraphes correspondants.

La présente demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur :

- l'étude KEYNOTE-204 : phase III, randomisée, comparative versus brentuximab vedotin
- l'étude KEYNOTE-051 : phase I/II, non comparative, réalisée chez des enfants et adolescents, à partir de 3 ans
- les données de suivi de l'étude KEYNOTE-087 (demandées par la Commission dans son avis du 04/04/2018)

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude KEYNOTE-204 (adultes)

Référence	Phase III, randomized, open-label, clinical trial to compare pembrolizumab with brentuximab vedotin in subjects with relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02684292
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du pembrolizumab par rapport au brentuximab vedotin en termes de : <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG - Survie globale chez des patients atteints d'une lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, comparative versus brentuximab vedotin, randomisée (stratifiée sur la réalisation antérieure d'une autogreffe de cellules souches : oui versus non, et sur la réponse à la première ligne : réfractaire versus rechute <12 mois versus rechute ≥ 12 mois), menée en ouvert, en 2 groupes parallèles. A noter que le comité de relecture indépendant a réalisé ses évaluations en aveugle du groupe de traitement.
Date et durée de l'étude	1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus : 29/06/2016 – 10/07/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale (survie sans progression) : 16/01/2020 Analyse finale de survie globale prévue pour 2025 Etude conduite dans 123 centres dans 20 pays (dont 9 centres en France ayant inclus 15 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans - lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire - en cas de traitement antérieur par brentuximab vedotin : patient répondeur (réponse complète ou partielle) - maladie mesurable (scanner ou PET-scanner) - ECOG 0 ou 1
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - immunodépression ou corticothérapie systémique - allogreffe de cellules souches dans les 5 années précédentes - métastase active du système nerveux central ou méningite carcinomateuse - maladie auto-immune nécessitant un traitement systémique dans les 2 années précédentes - infection en cours nécessitant une thérapie systémique - pneumopathie active ou antécédent de pneumopathie traitée par corticothérapie - infection par le VIH, le VHC, hépatite B active - patient éligible à une greffe de cellule souche auto ou allogénique

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>rr cHL = relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<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 contrôle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brentuximab vedotin, 1,8 mg/kg, voie IV, toutes les 3 semaines <p>Les patients ont été traités jusqu'à progression (vérifiée par le comité de relecture indépendant), survenue d'une toxicité inacceptable, retrait de consentement, décision de l'investigateur ou jusqu'à la fin du 35^{ème} cycle (environ 2 ans) de traitement</p>
<p>Co-critère de jugements principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG¹³ (incluant les données post-greffe)</u> et définie par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. 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. - <u>Survie globale (SG)</u> : 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>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement hiérarchisé :</u></p> <p>Taux de réponse objective (TRO) évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG¹⁴: défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP) selon les critères IWG (incluant les données post-greffe en cas de greffe).</p> <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - survie sans progression secondaire (évaluée par un comité de relecture indépendant, en excluant les données post-greffe) - taux de rémission complète (évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG) - survie sans progression, taux de réponse objective et taux de rémission complète évaluées par l'investigateur - durée de réponse (évaluée par un comité de relecture indépendant) - survie sans progression 2 (PFS2) - tolérance - qualité de vie (évaluée sur les échelles QLQ-C30 et 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>

¹³ Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007

¹⁴ Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007

Survie sans progression :

- Risque α : 0,0125 (unilatéral)
- Puissance : 0,90
- HR estimé : 0,62
- Survie sans progression médiane dans le groupe contrôle : 5,6 mois

Sous ces hypothèses, 221 progressions/décès étaient nécessaires.

Survie globale :

- Risque α : 0,0125 (unilatéral)
- Puissance : 0,80
- HR estimé : 0,60
- Survie globale médiane dans le groupe contrôle : 22,4 mois

Sous ces hypothèses, 146 décès étaient nécessaires.

Ces hypothèses ont considéré une durée d'inclusion de 12 mois et un taux de perdus de vue de 5% à 3 ans.

A noter que ce calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé avec le co-critère de jugement principal initial, de survie sans progression secondaire. Suite à l'amendement 4 du protocole (cf. infra), ce critère a été remplacé par la survie sans progression incluant les données post-greffe.

Analyse des critères de jugement :

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 un test du log-rank stratifié (sur les variables utilisées lors de la randomisation). L'effet du traitement a été estimée à l'aide d'un modèle de Cox (HR [IC95%]) stratifié (sur les variables utilisées lors de la randomisation).

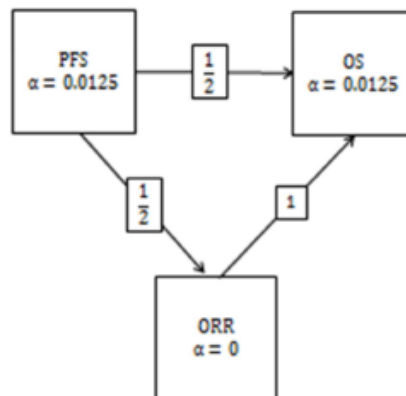
Taux de réponse objective : la proportion de réponse objective a été estimée dans chaque groupe, avec son IC95% correspondant. La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant la méthode de Miettinen-Nurminen.

Contrôle du risque alpha : multiplicité des critères

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.

Une stratégie de réallocation du risque alpha a été prévue (méthode de Maurer-Bretz) pour les co-critères de jugement principaux (survie sans progression et survie globale) et le critère secondaire hiérarchisé du taux de réponse objective. Initialement, la répartition du risque α global était : $\alpha_{SSP}=0,0125$, $\alpha_{SG}=0,0125$ et $\alpha_{TRO}=0$. La SSP était testée en premier, et en cas de significativité statistique : $\alpha=0,00625$ était réparti pour chacun des autres critères. En cas de significativité statistique du TRO, $\alpha=0,00625$ était réattribué à la survie globale (cf. figure ci-dessous)

Méthode d'analyse des résultats



Contrôle du risque alpha : analyses intermédiaires

Initialement, une seule analyse intermédiaire avait été planifiée pour la SSP secondaire (cf. amendements au protocole infra) et deux analyses intermédiaires planifiées pour la SG.

L'analyse intermédiaire de la SSP secondaire (alors co-critère de jugement principal) a été réalisée sur les données du 16/10/2018. Le comité de surveillance a recommandé la poursuite de l'étude.

Suite à l'amendement 4 du protocole, le 22/11/2019, ce co-critère de jugement principal a été remplacé par la SSP incluant les données post-greffe. Une analyse intermédiaire a également été ajoutée pour ce « nouveau » co-critère de jugement.

La chronologie des analyses intermédiaires a été définie ainsi :

- SSP secondaire : analyse intermédiaire réalisée 3 mois après l'inclusion du dernier patient et survenue d'au moins 110 événements
- SSP incluant les données post-greffe : analyse intermédiaire réalisée après la survenue d'environ 176 événements.
- SG : analyse 1) réalisée lors de l'analyse finale de la SSP (si l'analyse intermédiaire de la SSP est significative) ou 1 an après l'analyse intermédiaire ou après la survenue d'environ 91 décès (si l'analyse intermédiaire de la SSP n'est pas significative) ; analyse 2) si l'analyse intermédiaire de SG n'est pas significative, une seconde analyse intermédiaire est planifiée après la survenue d'environ 119 décès.

Les seuils utilisés pour ces analyses ont été déterminées en utilisant une fonction de dépense du risque α de type Hwang-Shi-DeCani. Les seuils prévisionnels sont indiqués ci-dessous.

Analysis	Key Endpoints	Criteria for Conduct of Analysis	Value	Efficacy*
IA1	Final PFS-secondary	Three months after all subjects are enrolled and 110 PFS events are observed	HR at bound p-value (1-sided)	0.51 ≤ 0.0002
IA2	Interim PFS	Approximately 176 PFS events are observed	HR at bound p-value (1-sided)	0.68 ≤ 0.0057
IA3	Final PFS	Approximately 194 PFS events are observed**	HR at bound p-value (1-sided)	0.72 ≤ 0.0112
	Final ORR	Time of final PFS analysis †	ORR Δ bound † p-value (1-sided)	~13-14% ≤ 0.00600
	First Interim OS	Time of final PFS analysis (approximately 91 OS events anticipated)	HR at bound p-value (1-sided)	0.51 ≤ 0.0006
IA4	Second Interim OS	Approximately 119 OS events are observed	HR at bound p-value (1-sided)	0.60 ≤ 0.0027
FA	Final OS	Approximately 146 OS events are observed	HR at bound p-value (1-sided)	0.69 ≤ 0.0120

Abbreviations: FA = final analysis; IA1 = interim analysis 1; IA2 = interim analysis 2; IA3 = interim analysis 3; IA4 = interim analysis 4; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PFS-secondary = progression-free survival secondary
 *Actual value for OS depends on whether or not null hypotheses for PFS and ORR are rejected (see Section 3.8)
 **If the PFS events accrue slower than expected, the Sponsor may conduct the final PFS analysis when all subjects have been followed up for 36 months, i.e. 36 months after last subject randomized
 † Δ = ORR in pembrolizumab group – ORR in BV group, assuming expected ORR in BV group is between 60% and 70%
 ‡ ORR analysis can be conducted at time of an Interim PFS if null hypothesis for PFS is rejected early

Population d'analyse

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 :

- 01/08/2017 : possibilité d'inclure des patients précédemment traités par brentuximab vedotin, uniquement s'ils ont eu une réponse partielle ou complète suite à ce traitement ; possibilité d'inclure des patients ayant un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire et ayant été précédemment traités par au moins un protocole de chimiothérapie (quelle que soit l'éligibilité à une greffe)
- 22/11/2019 : compte tenu du nombre plus élevé qu'attendu de patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches, **le critère initialement exploratoire de survie sans progression incluant les données post-greffe, a été placé en critère principal. La survie sans progression secondaire (cf. critères de jugement secondaires), initialement critère de jugement principal, devient critère secondaire non hiérarchisé.** La puissance a été réduite à 85%, et **une analyse intermédiaire du nouveau critère de jugement principal a été ajoutée.**
- 18/02/2020 : à la demande de la FDA, les règles de censure pour la survie sans progression (co-critère de jugement principal) ont été modifiées. Cette modification ne concernait **que les patients ayant au moins 2 évaluations consécutives manquantes.** Pour ces patients, **que ce soit en cas de progression/décès** constaté après les 2 (ou plus) évaluations manquantes, **ou en cas de perte de vue** après les 2 (ou plus) évaluations manquantes, **ils étaient censurés à la date de dernière évaluation avant les 2 (ou plus) évaluations manquantes.** Cette modification a été faite avant la levée de l'aveugle, et concernent 9 décès (précédemment événements, et désormais censurés). Une analyse de sensibilité a été planifiée, en considérant ces 9 décès comme des événements.

Résultats :

► **Effectifs**

Au total, 304 patients ont été randomisés dans l'étude : 151 dans le groupe pembrolizumab et 153 dans le groupe brentuximab vedotin (population ITT).

Trois patients (2%) du groupe pembrolizumab et un patient (1%) du groupe brentuximab vedotin n'ont pas reçu le traitement à l'étude. La population de tolérance était donc composée de 300 patients.

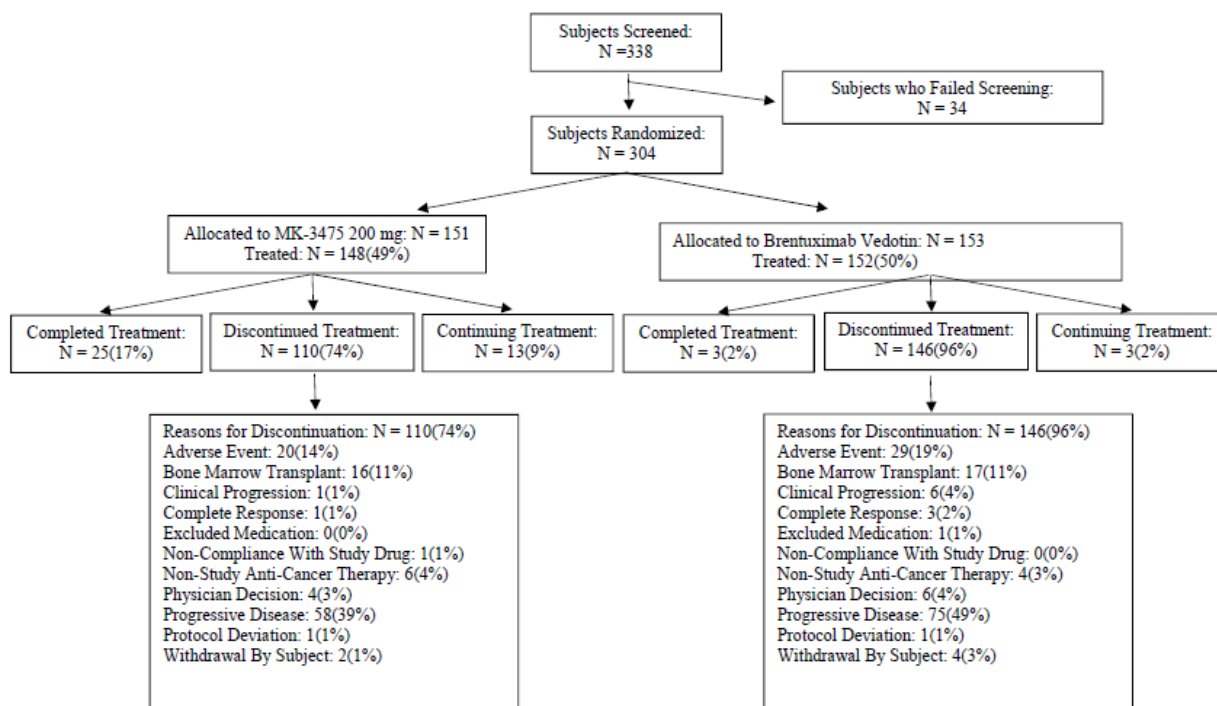


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude KEYNOTE-204

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

À l'inclusion, l'âge médian était de 35 ans, et 57% des patients étaient des hommes. Le stade ECOG était 0 pour 61% des patients, et 1 pour 39% d'entre eux. L'origine géographique majoritaire était l'Europe (31%).

Il s'agissait en majorité de patients ayant un lymphome scléro-nodulaire (81%) ou à cellularité mixte (13%). Une autogreffe de cellules souches antérieure avait été réalisée chez 37% des patients. Suite à la 1^{ère} ligne de traitement, 41% des patients étaient réfractaires, 28% ont présenté une rechute <12 mois et 32% une rechute ≥ 12 mois.

Initialement, 26% des patients avaient des symptômes B, et 6% une atteinte médullaire.

La moitié des patients était en 3^{ème} ligne de traitement et plus, et 22 % en 4^{ème} ligne et plus.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE-204

	Pembrolizumab (N=151)	Brentuximab vedotin (N=153)	Total (N=304)
Age, ans			
Médiane (min-max)	36 (18-84)	35 (18-83)	35 (18-84)
Sexe, n(%)			
Homme	84 (56%)	90 (59%)	174 (57%)
Origine géographique, n(%)			
Amérique du Nord	27 (18%)	30 (20%)	57 (19%)
Europe	49 (33%)	46 (30%)	95 (31%)
Japon	9 (6%)	7 (5%)	16 (5%)
Reste du monde	66 (44%)	70 (46%)	136 (45%)
ECOG, n(%)			
0	86 (57%)	100 (65%)	186 (61%)
1	64 (42%)	53 (35%)	117 (39%)
2	1 (1%)	0	1 (<1%)
Sous-type de lymphome de Hodgkin, n(%)			
A cellularité mixte	23 (15%)	17 (11%)	40 (13%)
Scléro-nodulaire	119 (79%)	127 (83%)	246 (81%)
A déplétion lymphocytaire	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)
Riche en lymphocyte	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Manquant	5 (3%)	5 (3%)	10 (3%)
Réalisation antérieure d'une autogreffe de cellules souches, n(%)			
Oui	56 (37%)	56 (37%)	112 (37%)
Non, patient inéligible	95 (63%)	97 (63%)	192 (63%)
Réponse à la première ligne, n(%)			
Réfractaire	61 (40%)	62 (41%)	123 (41%)
Rechute < 12 mois	42 (28%)	42 (28%)	84 (28%)
Rechute ≥ 12 mois	48 (32%)	49 (32%)	97 (32%)
Nombre de lignes antérieures			
Médiane (min-max)	2 (1-10)	3 (1-11)	2 (1-11)
1	27 (18%)	28 (18%)	55 (18%)
2	52 (34%)	46 (30%)	98 (32%)
3	39 (26%)	46 (30%)	85 (28%)
≥ 4	33 (22%)	33 (22%)	66 (22%)
Traitements antérieurs, n(%)*			
Brentuximab vedotin	5 (3%)	10 (7%)	15 (5%)
Radiothérapie	58 (38%)	61 (40%)	119 (39%)
Adénopathie volumineuse, n(%)			
Oui	35 (23%)	25 (16%)	60 (20%)
Symptômes B initiaux, n(%)			
Oui	43 (29%)	36 (24%)	79 (26%)
Atteinte médullaire initiale, n(%)			
Oui	12 (8%)	5 (3%)	17 (6%)

Taux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; * plusieurs traitements possibles par patient

A noter que parmi les 192 patients inclus et non éligibles à la greffe, 55 patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement antérieure. Tous ces patients étaient considérés comme inéligibles à une greffe de cellules souches lors de leur inclusion. Les 137 autres patients avaient reçu au moins 2 lignes antérieures de traitement.

► **Co-critères de jugement principaux : survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG (incluant les données post-greffe), et survie globale**

► **Survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG (incluant les données post-greffe)**

Au 16/10/2018, l'analyse intermédiaire prévue au protocole de la survie sans progression secondaire, alors co-critère de jugement principal, a été réalisée. Les résultats ont été analysés par un comité de surveillance, qui a recommandé la poursuite de l'étude.

Lors de l'amendement 4 au protocole, du 22/11/2019, **la survie sans progression secondaire est devenue critère de jugement secondaire, et a été remplacée en co-critère de jugement principal par la survie sans progression incluant les données post-greffe.**

Les résultats présentés dans ce rapport, issus des données du 16/01/2020, sont ceux de l'analyse intermédiaire du « nouveau » co-critère de jugement principal, également ajoutée lors de l'amendement 4.

Au 16/01/2020, la médiane de suivi a été de 24,9 mois dans le groupe pembrolizumab et de 24,3 mois dans le groupe brentuximab vedotin. Un total de 81 événements (54%) a été comptabilisé dans le groupe pembrolizumab, et de 88 événements (58%) dans le groupe brentuximab vedotin.

La médiane de survie sans progression a été de 13,2 mois [IC95% : 10,9-19,4] dans le groupe pembrolizumab et de 8,3 mois [IC95% : 5,7-8,8] dans le groupe brentuximab vedotin, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 4,9 mois en faveur du groupe pembrolizumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,65$ [IC95% : 0,48-0,88] ($p=0,003$, inférieure au seuil prédéfini).

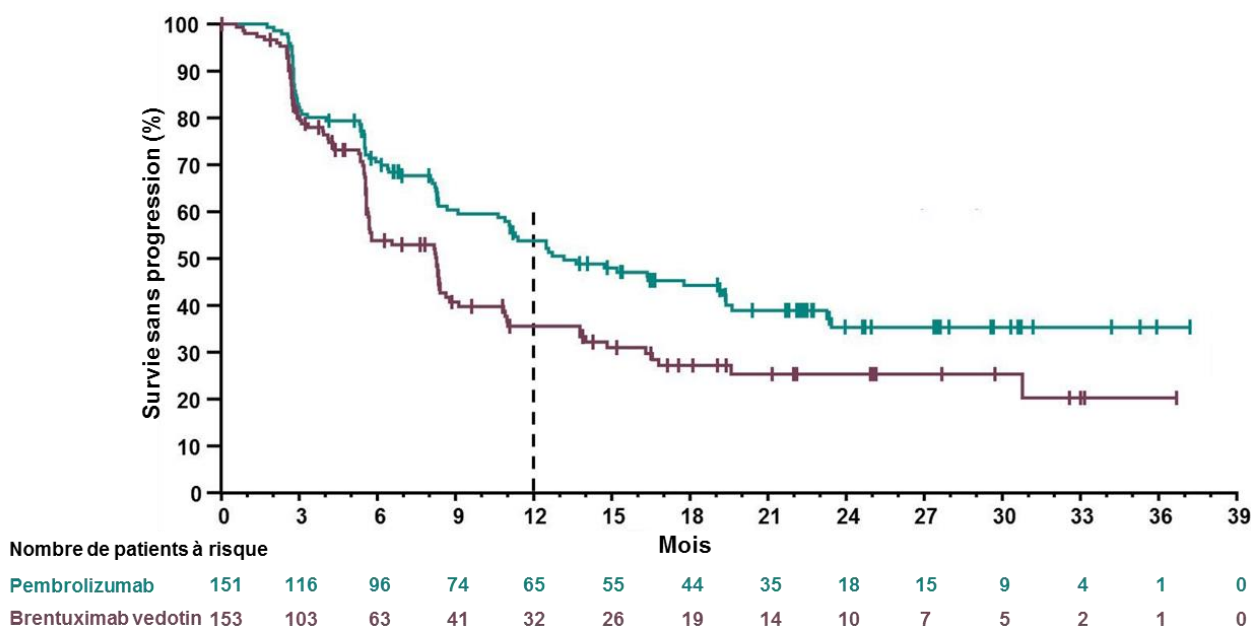


Figure 2. Survie sans progression évaluée par le comité de relecture indépendant, incluant les données post-greffe

Le résultat étant statistiquement significatif, cette analyse est devenue l'analyse principale. L'analyse de sensibilité considérant les 9 décès censurés suite au dernier amendement a mis en évidence des résultats similaires.

Les résultats des analyses en sous-groupes, purement exploratoires, ne seront pas détaillés.

Compte tenu de l'inclusion des données post-greffe dans ce critère de jugement principal, il n'est pas possible, pour les patients greffés, de distinguer l'effet propre du traitement à l'étude (pembrolizumab ou brentuximab vedotin) de celui de la greffe.

► Survie globale

Le co-critère de jugement principal de survie sans progression étant statistiquement significatif, l'analyse intermédiaire de survie globale devait avoir lieu après la survenue d'approximativement 91 décès.

Au 16/01/2020, un total de 46 décès ont été comptabilisés dans l'étude KEYNOTE-204, ne permettant pas la réalisation de cette analyse.

Conformément au protocole cette analyse sera réalisée lorsqu'approximativement 91 décès auront été comptabilisés.

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse objective évalué par un comité de relecture indépendant

Conformément à la procédure de hiérarchisation prédéfinie, l'analyse du co-critère de jugement principal de survie sans progression étant statistiquement significative, la significativité statistique du taux de réponse objective a été testée sur les données du 16/01/2020.

Le taux de réponse objective a été de 66% [IC95% : 57-73] dans le groupe pembrolizumab et de 54% [IC95% : 46-62] dans le groupe brentuximab vedotin. **Il n'existait pas de différence statistiquement significative du taux de réponse objective entre les deux groupes** (p supérieure au seuil prédéfini).

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

Les résultats de ces critères, purement exploratoires, sont décrits dans le tableau ci-dessous. A noter que compte tenu du caractère ouvert de l'étude, les résultats des critères évalués par l'investigateur ne seront pas décrits, étant donné le risque de biais. Le tableau ci-dessous ne comporte que les critères évalués par le comité de relecture indépendant.

Tableau 2. Critères secondaires exploratoires de l'étude KEYNOTE-204

	Pembrolizumab (N=151)	Brentuximab vedotin (N=153)
Survie sans progression secondaire, en mois		
Médiane [IC95%]	12,6 [8,7-19,2]	8,2 [5,6-8,6]
Taux de rémission complète évaluée par un comité de relecture indépendant, n(%)		
Rémission complète [IC95%]	25% [18-32]	24% [18-32]
Durée de réponse, en mois		
Médiane (min-max)	20,7 (0+-33)	13,8 (0+-34)
Survie sans progression 2 (PFS2)		
Médiane [IC95%]	NA [33,5-NA]	NA [20,9-NA]

► Greffe de cellules souches hématopoïétiques et traitements postérieurs au traitement de l'étude

Au total, 30 patients (21%) du groupe pembrolizumab et 34 patients (22%) du groupe brentuximab ont reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Au total, 14 patients (9%) du groupe pembrolizumab et 13 patients (9%) du groupe brentuximab ont reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Au total, 69 patients (46%) du groupe pembrolizumab et 97 patients (63%) du groupe brentuximab vedotin ont reçu un traitement systémique postérieur. Il s'agissait notamment de brentuximab vedotin pour 31% des patients du groupe pembrolizumab, et 6% des patients du groupe brentuximab vedotin ; de pembrolizumab pour 1% des patients du groupe pembrolizumab, et 15% des patients du groupe brentuximab vedotin ; et de nivolumab pour 2% des patients du groupe pembrolizumab, et 15% des patients du groupe brentuximab vedotin.

► Restriction de l'indication par l'EMA¹⁵

Chez les patients inéligibles à la greffe, le libellé de l'AMM a restreint l'utilisation de KEYTRUDA (pembrolizumab) après au moins deux lignes de traitement antérieures (le libellé initial prévoyait une utilisation après une ligne de traitement antérieure).

Dans l'étude KEYNOTE-204, 55 patients (18%), tous considérés comme inéligibles à la greffe, n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement antérieure.

Une analyse post-hoc, à la demande de l'EMA, a été réalisée chez ces 55 patients. La médiane de survie sans progression a été de 16,4 mois [IC95% : 8,3-NA] dans le groupe pembrolizumab et de 8,4 mois [IC95% : 5,4-NA] dans le groupe brentuximab vedotin, HR=0,70 [IC95% : 0,31-1,59]. Le taux de réponse objective a été de 67% [IC95% : 46-84] dans le groupe pembrolizumab et de 54% [IC95% : 34-73] dans le groupe brentuximab vedotin.

¹⁵ EPAR KEYTRUDA

Il s'agissait de patients plus âgés (médiane de 49 ans) et en meilleur état général (ECOG 0 pour 75%). La proportion de patient réfractaire à la 1^{ère} ligne était plus faible (22%). Compte tenu de ces éléments, la représentativité des patients inéligibles à la greffe traités après seulement une ligne de traitement antérieure, inclus dans cette étude ne pouvait pas être assurée. Par conséquent, l'extrapolation des résultats observés sur cette population était incertaine.

Compte tenu de ces éléments, l'EMA a restreint l'indication, chez les patients inéligibles à la greffe, aux patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures.

8.1.2 Etude KEYNOTE-087 (adultes)

Pour rappel, cette étude avait été examinée dans l'avis initial du 04/04/2018 pour l'indication « 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 » de KEYTRUDA (pembrolizumab), en utilisant les données arrêtées au 27/06/2016 et au 21/03/2017.

Les nouvelles données, fournies pour cette réévaluation, sont celles arrêtées au 21/03/2019.

Rappel de la méthodologie (avis du 04/04/2018) :

Référence	Etude KEYNOTE-087 de phase II, non comparative, multi-cohortes
Dates et lieux	1 ^{ère} inclusion : 16/06/2015 Gels de données lors de l'avis initial (04/04/2018) : 27/06/2016 et 21/03/2017 Gel de données actuel : 21/03/2019 51 centres dans 15 pays (Etats-Unis, Japon, France ¹⁶ , Israël, Espagne, Royaume-Uni, Italie, Russie, Australie, Allemagne, Grèce, Hongrie, Suède, Canada et Norvège).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge supérieur à 18 ans - atteint d'un LHc réfractaire ou en rechute¹⁷, remplissant les critères d'inclusion d'une des 3 cohortes : <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1 : réfractaire ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA - Cohorte 2 : inéligible à une GCSA (en raison de l'absence d'obtention d'une réponse complète ou partielle après une chimiothérapie de rattrapage) et en échec ou rechute après BV. - Cohorte 3 : réfractaire ou en rechute après une GCSA et n'ayant pas reçu de BV post-GCSA ; les patients pouvaient en revanche avoir reçu BV avant la GCSA (comme première chimiothérapie ou comme traitement de rattrapage). - maladie mesurable définie comme au moins une lésion dont les deux diamètres soit mesurable (≥ 15 mm dans l'axe maximal et ≥ 10 mm dans l'axe court) - biopsie disponible pour l'analyse des biomarqueurs à l'inclusion et possibilité de biopsie à la semaine 12 - statut ECOG ≤ 1 - aucune dysfonction d'organe révélée par le bilan biologique (anomalies hématologique, rénale, hépatique ou de la coagulation) - test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer - acceptation d'un moyen de contraception pour les patients en âge de procréer
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - participation à une étude clinique dans les 4 semaines précédant l'administration de la première dose du traitement étudié - diagnostic d'immunosuppression ou corticothérapie systémique ou autre traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant l'administration de la première dose du traitement étudié

¹⁶ L'étude a inclus 4 centres français dont 25 patients.

¹⁷ Les patients étaient considérés comme :

- en rechute : en cas de progression de la maladie après la dernière ligne de traitement

- réfractaires : en cas d'incapacité d'atteindre une réponse complète ou partielle après la dernière ligne de traitement.

	<ul style="list-style-type: none"> - administration d'une chimiothérapie ou radiothérapie dans les 2 semaines avant l'administration de la première dose du traitement étudié ou présentant un évènement indésirable non résolu du traitement précédemment administré - greffe allogénique de cellules souches dans les 5 ans précédant l'inclusion - autre pathologie maligne en progression ou nécessitant un traitement curatif - atteinte évolutive du système nerveux central - traitement antérieur par anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CD37, anti-PD-L2 ou anti-CTLA4
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont tous été traités par pembrolizumab 200 mg par voie IV toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients pouvaient être traités jusqu'à une période maximale de 24 mois. L'administration pouvait se faire dans les 3 jours avant ou après le jour fixé de chaque cycle.</p> <p>Tous les patients qui présentaient une réponse partielle ou qui avaient une maladie stable pouvaient rester sous traitement jusqu'à deux ans ou jusqu'à progression. Les réponses ont été évaluées par la réalisation d'un TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien à l'inclusion puis toutes les 12 semaines et d'un TEP-TDM aux semaines 12 et 24 afin de confirmer la réponse complète ou la progression.</p> <p><u>Interruption du traitement après atteinte de la réponse complète</u> : A la discrétion de l'investigateur, les patients qui atteignaient une réponse complète pouvaient envisager d'arrêter le pembrolizumab après avoir reçu un minimum de six mois de traitement avec au moins deux doses depuis confirmation de la réponse complète. En cas de progression documentée de la maladie par la suite, les patients pouvaient être retraités avec le pembrolizumab à la discrétion de l'investigateur si aucun traitement anticancéreux n'avait été administré depuis la dernière dose de pembrolizumab et s'ils répondaient aux critères d'inclusion/et de non inclusion de l'étude et que l'étude était en ouvert.</p>
Critère de jugement principal	Taux de réponse globale défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères IWG 2007 ¹⁸
Critères secondaires de jugement exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale évalué par l'investigateur selon les critères de l'IWG¹⁸ - Taux de réponse complète défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète¹⁸ - Survie sans progression définie comme le délai entre la date de première administration du traitement et la date de survenue d'un évènement de progression de la maladie ou de décès¹⁸ - Durée de réponse définie comme le délai entre la date de première réponse à la progression de la maladie chez les patients atteignant au moins une réponse partielle¹⁸ - Survie globale définie comme le temps entre la date de première administration du traitement et la date de survenue du décès <p>L'évaluation de la qualité de vie selon les échelles EORTC QLQ-C30 and EuroQoL EQ-5D a été un critère exploratoire de l'étude.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Afin de conclure à la supériorité du pembrolizumab par rapport à un taux de réponse globale théorique fixé de 20%, avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 93%, 60 patients devaient être inclus dans chaque cohorte. L'hypothèse retenue était un taux de réponse globale obtenu avec le pembrolizumab d'au moins 40%.
Méthode d'estimation des critères de jugement	<p>La survie sans progression et la survie globale ont été estimées par une méthode de Kaplan-Meier. La date de progression était considérée comme la première date à laquelle le comité de relecture indépendant avait constaté la progression.</p> <p>La durée de réponse n'a été estimée que chez les patients ayant eu une réponse complète ou partielle par une méthode de Kaplan-Meier. Les durées de réponse ont été censurées à la date de la dernière évaluation pour les patients n'ayant pas progressé et étant toujours en cours de suivi au moment de l'analyse.</p>

¹⁸ Les critères de jugement de réponse et de progression de la maladie sont basés sur les critères définis par l'IWG. Ils ont été évalués par le CRI et l'investigateur dans chaque cohorte. Le taux de réponse globale et le taux de réponse complète ont également été évalués selon la classification de Lugano (échelle d'évaluation à 5 points) par le CRI.

Les analyses principales des critères de jugements de l'efficacité ont été réalisées sur la population ASaT (All-Subjects-as-Treated) correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Analyses en sous-groupes :

Des analyses du taux de réponse globale étaient notamment prévues :

- pour chaque cohorte : selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région, et le nombre de traitements antérieurs
- pour les cohortes 1 et 3 seulement : selon le délai de rechute depuis la greffe (< 12 mois versus ≥ 12 mois).

Une analyse supplémentaire, non pré-spécifiée au protocole, a été réalisée selon le statut réfractaire et/ou en rechute après au moins 3 lignes de traitement.

Parmi les amendements au protocole, a été acté : le retrait de la possibilité d'avoir recours à la radiothérapie au cours de l'étude (21/12/2015)

Résultats :

► Rappel des données déjà analysées par la Commission (avis du 04/04/2018)

« La demande d'inscription de l'extension d'indication de KEYTRUDA repose sur les données de 2 des 3 cohortes d'une étude de phase II non comparative (KEYNOTE-087) :

- cohorte 1 (n=69) : patients réfractaires ou en rechute après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et en échec ou en rechute après brentuximab-vedotin post-GCSA. Les hommes représentaient 52% des patients et l'âge médian était de 34 ans. Le score ECOG était de 0 pour 42% des patients et ils avaient reçu 4 lignes de traitement antérieur en médiane. Le taux de réponse globale selon l'évaluation par le comité de relecture indépendant selon les critères IWG a été de 72,5% avec un suivi médian de 7,1 mois et de 75,4% lors d'une analyse actualisée (avec un suivi médian de 15,9 mois).

- cohorte 2 (n=81) : patients inéligibles à une GCSA (majoritairement en raison de l'absence d'obtention d'une réponse complète ou partielle après une chimiothérapie de rattrapage) et en échec ou rechute après BV. Les hommes représentaient 53% des patients et l'âge médian était de 40 ans. Le score ECOG était de 0 pour 54% des patients et ils avaient reçu 4 lignes de traitement antérieur en médiane. Le taux de réponse globale selon l'évaluation par le comité de relecture indépendant selon les critères IWG a été de 65,4% avec un suivi médian de 7,1 mois et de 66,7% lors d'une analyse actualisée (avec un suivi médian de 15,9 mois).

Dans cette cohorte, conformément aux critères d'inclusion, les patients étaient inéligibles à la GCSA majoritairement (94%) en raison de l'échec de la chimiothérapie de rattrapage (5% en raison d'un âge avancé et des comorbidités et 1% pour refus de la GCSA). Par conséquent, les données cliniques sur l'utilisation du pembrolizumab chez les patients inéligibles à une GCSA autologue pour d'autres raisons que l'échec à la chimiothérapie de rattrapage sont encore plus limitées ».

► Nouvelles données (21/03/2019)

Contrairement à l'avis du 04/04/2018, les patients dans la cohorte 3 sont désormais inclus dans le périmètre de l'AMM.

- cohorte 3 (n=60) : réfractaire ou en rechute après une GCSA et n'ayant pas reçu de BV post-GCSA ; les patients pouvaient en revanche avoir reçu BV avant la GCSA. Les hommes représentaient 53% des patients et l'âge médian était de 32 ans. Le score ECOG était de 0 pour 49% des patients et ils avaient reçu 4 lignes de traitement antérieur en médiane.

Les résultats de suivi des critères de jugement, après un suivi médian de 39,5 mois, sont décrits dans le tableau ci-dessous :

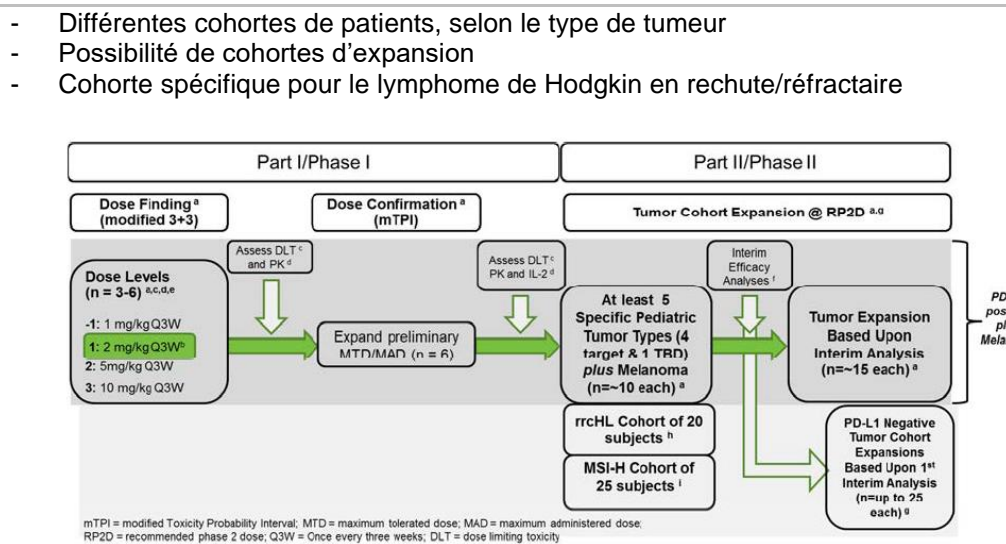
Tableau 3. Résultats de suivi, au 21/03/2019, des critères de jugement de l'étude KEYNOTE-087

	Cohorte 1 n=69	Cohorte 2 n=81	Cohorte 3 n=60	Total n=210
Taux de réponse globale évaluée par un comité de relecture indépendant n(%)				
Réponse objective selon les critères IWG [IC95%]	54 (78%) [67-87]	52 (64%) [53-75]	43 (72%) [59-83]	149 (71%) [64-77]
Taux de réponse complète évaluée par un comité de relecture indépendant, n(%)				
Réponse complète selon les critères IWG	18 (26%)	21 (26%)	19 (32%)	58 (28%)
Durée de réponse, en mois				
Médiane (min-max)	25,0 (0-36,1)	11,1 (0-35,9)	16,8 (0-39,1)	16,6 (0-39,1)
Survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant, en mois				
Médiane [IC95%]	16,4 [11,1-27,6]	11,1 [7,3-13,5]	19,4 [8,4-22,1]	13,6 [11,1-16,7]
Survie globale, en mois				
Médiane	NA	NA	NA	NA

8.1.3 Etude KEYNOTE-051 (pédiatrie)

Référence	A Phase I/II study of pembrolizumab (MK-3475) in children with advanced melanoma or a PD-1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02332668
Objectif principal de l'étude	<p><u>Partie 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> déterminer le taux de toxicités limitant la dose survenant à la dose maximale tolérée ou la dose maximum administrée, chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans atteints d'un mélanome avancé, d'une tumeur solide PD-L1 positive ou d'un lymphome analyses pharmacocinétiques <p><u>Partie 2 (lymphome de Hodgkin) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> évaluer la tolérance du pembrolizumab chez les enfants âgés de 3 à 18 ans atteints d'un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire évaluer l'activité anti-tumorale du pembrolizumab chez les enfants âgés de 3 à 18 ans atteints d'un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire
Type de l'étude	Étude de phase I/II, non comparative, en 2 parties
Date et durée de l'étude	Date d'inclusion du 1 ^{er} patient : 23/03/2015 Date d'inclusion du dernier patient : 10/09/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10/01/2020 Etude conduite dans 37 centres dans 12 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 34 patients)
Principaux critères d'inclusion pour la cohorte du lymphome de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> âge entre 3 et 18 ans (exclu) patient atteint d'un lymphome en rechute ou réfractaire : réfractaire à la 1^{ère} ligne, ou à haut risque et rechute après la 1^{ère} ligne, ou réfractaire/en rechute suite à la 2^{ème} ligne maladie initiale mesurable selon les critères IWG score de Lansky ≥ 50 (âge ≤ 16 ans) ou score de Karnofsky ≥ 50 (âge > 16 ans)¹⁹
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> immunodépression, traitement immunosuppresseur ou corticothérapie systémique autre tumeur progressive ou nécessitant un traitement métastase du système nerveux central ou méningite carcinomateuse infection active nécessitant un traitement systémique traitement antérieur par anti PD-1, anti PD-L1 ou anti PD-L2 infection par le VIH, VHB active ou VHC
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 2 parties :</p> <p><u>Partie 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Escalade de dose (selon un schéma 3+3) Détermination de la dose recommandée pour la phase II <p><u>Partie 2</u></p>

¹⁹ Les scores de Lansky et Karnofsky vont de 100 (entièrement actif, normal) à 0 (absence de réaction)
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 23/36
Avis version définitive



<p>Traitements étudiés</p>	<p>Le pembrolizumab a été administré par voie IV, toutes les 3 semaines.</p> <p><u>Partie 1</u> Lors de l'escalade de dose, la dose initiale était de 2 mg/kg. Une diminution à 1 mg/kg pouvait être réalisée, selon la tolérance. Des escalades à 5 mg/kg puis 10 mg/kg étaient planifiées. La dose recommandée pour la phase II était déterminée à la fin de la partie 1.</p> <p><u>Partie 2</u> La dose recommandée pour la phase II a été utilisée pour la partie 2.</p> <p>Les patients ont été traités jusqu'à la survenue d'une progression radiologique (une poursuite pouvait cependant être accordée en cas d'état clinique stable ou amélioré), d'un événement indésirable inacceptable, d'un retrait de consentement d'un (ou des) titulaire de l'autorité parentale, la décision d'arrêt par l'investigateur. La durée maximale de traitement était de 24 mois.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Les critères pharmacologiques de la partie 1 ne seront pas détaillés dans les critères de jugement. En conséquence, seul le critère de jugement principal de la partie 2 sera présenté. Taux de réponse globale, évalué par un comité indépendant selon les critères IWG et défini par la proportion de patient ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP)</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale évalué par l'investigateur - Durée de réponse - Survie sans progression - Survie globale - Tolérance
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p><u>Cohorte de patients atteints d'un lymphome de Hodgkin réfractaire/en rechute</u> Les hypothèses suivantes ont été utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - puissance : 84% - α unilatéral : 8% - taux de réponse globale minimum pertinent : 10% - taux de réponse globale réel : 35% - distribution binomiale <p>Sous ces hypothèses, 25 sujets maximum devaient être inclus dans chaque cohorte.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> Le taux de réponse globale et son intervalle de confiance (méthode de l'intervalle de confiance répété) ont été évalués pour la cohorte des lymphomes de Hodgkin réfractaire/en rechute. Une procédure d'analyse séquentielle, selon la méthode <i>truncated sequential probability test</i> a été réalisée, afin de déterminer si les inclusions devaient se poursuivre. La futilité a été définie par la proportion minimale cliniquement pertinente de 10%. Si cette limite de futilité était franchie, l'inclusion dans la cohorte était stoppée.</p>

Les limites de futilité utilisées sont détaillées ci-dessous :

Monitoring Points (# Subjects)	Maximum # Subjects with Response to Declare Futility*
10 to 14 [†]	1
15 to 19	2
20 to 24	3
25	4

Design assumes overall Type I error of 8% (1-sided) at true response rate of 10%, and 84% power at true response rate of 35%.
 *Futility is defined as true response rate of $\leq 10\%$
[†]If no responses occur in the first 10 patients with at least one post baseline response assessment then enrollment will be stopped.

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité et de tolérance ont été réalisées sur les patients ayant reçus au moins une dose de pembrolizumab.

Principaux amendements au protocole

- 19/09/2017 : initialement, il n'existait pas de cohorte spécifique au lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute. **Suite à cet amendement, une cohorte spécifique a été ajoutée pour la partie 2. A noter que pour les patients inclus dans la cohorte spécifique, le critère de jugement principal (taux de réponse globale), la durée de réponse et la survie sans progression ont été évalués selon les critères IWG, alors qu'ils étaient évalués selon les critères RECIST pour les patients inclus avant l'amendement.**

Résultats :

Effectifs

Au total, 162 patients ont été inclus et 161 ont reçu au moins une dose de pembrolizumab. Parmi eux, 22 patients avaient un lymphome de Hodgkin.

Sauf indication contraire, seuls ces 22 patients seront utilisés pour les résultats d'efficacité.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des 22 patients sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Caractéristiques des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE-051

	Pembrolizumab N=22
Sexe, n(%)	
Homme	14 (64%)
Age, n(%)	
10-13 ans	4 (18%)
14-17 ans	18 (82%)
Diagnostic, (n%)	
Lymphome de Hodgkin	15 (68%)
Lymphome de Hodgkin en rechute/réfractaire (post-amendement)	7 (32%)
Nombre de lignes antérieures, n(%)	
1	3 (14%)
2	10 (46%)
3	2 (9%)
4	3 (14%)
5 ou plus	4 (18%)
Stade, n(%)	
IA	2 (9%)
II-IIE	6 (27%)
III-IIIIB	8 (36%)
IV-IVB	6 (27%)

Taux potentiellement $\neq 100\%$ du fait des arrondis

► Critère de jugement principal : taux de réponse globale, évalué par un comité indépendant selon les critères IWG

Une réponse globale a été observée chez 12 patients, soit un taux de réponse globale de 55% [IC95% : 32-76]. Il s'agissait en majorité de réponse partielle (11 patients).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires. Les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Critères de jugement secondaires chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin dans l'étude KEYNOTE-051

	Pembrolizumab N=22
Taux de réponse globale évalué par l'investigateur, n(%)	
Critères RECIST (n=15)	10 (67%)
Critères IWG (n=7)	3 (43%)
Durée de réponse, en mois	
Médiane (min-max)	17,3 (0+-28,7)
Survie sans progression, en mois	
Médiane [IC95%]	8,3 [4,0-19,2]
Survie globale, en mois	
Médiane	NA

08.2 Qualité de vie.

8.2.1 Etude KEYNOTE-204 (adultes)

La qualité de vie des patients a été analysée à l'aide des questionnaires : QLQ-C30 et EQ-5D. 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 lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

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

8.2.2 Etude KEYNOTE-087 (adultes)

En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre d'un traitement par pembrolizumab sur la qualité de vie.

Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie, qui ne seront pas décrits.

8.2.3 Etude KEYNOTE-051 (pédiatrie)

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude KEYNOTE-051

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

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude KEYNOTE-204 (adultes)

La population de tolérance a inclus 300 patients : 148 dans le groupe pembrolizumab et 152 dans le groupe brentuximab vedotin.

La durée médiane d'exposition a été de 305 jours (min-max : 1-814) dans le groupe pembrolizumab, et de 147 jours (min-max : 1-794) dans le groupe brentuximab vedotin.

La quasi-totalité des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 98% dans le groupe pembrolizumab et 94% dans le groupe brentuximab vedotin.

La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-5 a été de 44% dans le groupe pembrolizumab et de 43% dans le groupe brentuximab vedotin. Les EI de grades 3-5 les plus fréquents ont été les neutropénies (3% dans le groupe pembrolizumab et 9% dans le groupe brentuximab vedotin) et les pneumonies (5% dans le groupe pembrolizumab et 3% dans le groupe brentuximab vedotin).

La proportion de patients ayant eu un EI grave a été de 30% dans le groupe pembrolizumab et de 21% dans le groupe brentuximab vedotin. Les EI graves les plus fréquents ont été les pneumonies (5% dans le groupe pembrolizumab et 3% dans le groupe brentuximab vedotin) et les pneumopathies (5% dans le groupe pembrolizumab et 1% dans le groupe brentuximab vedotin).

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 2% dans le groupe pembrolizumab (3 décès) et de 1% dans le groupe brentuximab vedotin (2 décès).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement suite à un EI a été de 14% dans le groupe pembrolizumab et de 18% dans le groupe brentuximab vedotin. Les EI les plus fréquemment concernés ont été les pneumopathies (6% dans le groupe pembrolizumab et 0% dans le groupe brentuximab vedotin), les neuropathies périphériques (0% dans le groupe pembrolizumab et 5% dans le groupe brentuximab vedotin) et les neuropathies périphériques sensitives (0% dans le groupe pembrolizumab et 4% dans le groupe brentuximab vedotin).

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 36% des patients du groupe pembrolizumab et chez 14% des patients du groupe brentuximab vedotin. Les principaux EI d'intérêt ont été l'hypothyroïdie (19% dans le groupe pembrolizumab et 3% dans le groupe brentuximab vedotin), les réactions liées à la perfusion (3% et 8%), les pneumopathies (9% et 2%) et l'hyperthyroïdie (5% et 1%).

8.3.1.2 Etude KEYNOTE-087 (adultes)

► Rappel des données déjà analysées par la Commission (avis du 04/04/2018)

« Les données de tolérance fournies par le laboratoire sont issues de la première analyse à la date du 27 juin 2016 avec un suivi médian de 7,1 mois.

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour événements indésirables a été de 4%. A court terme, les événements indésirables (EI) les plus fréquents ont été : une pyrexie (25,3%), la toux (22,6%), la fatigue (16,6%), une diarrhée (15,3%) et la nausée (12%).

Les EI de grades ≥ 3 ont été répertoriés chez 22,6% des patients. Les plus fréquents ont été : une anémie (n=5 patients), une neutropénie (n=3 patients), une diarrhée (n=3 patients) et une thrombopénie (n=2 patients).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave dans les 90 jours après l'arrêt du pembrolizumab a été de 11,3%. Les EI graves les plus fréquents ont été une pneumonie (n=2 patients), un zona (n=2 patients), une pyrexie et une pneumopathie inflammatoire (n= 1 patients pour ces deux derniers EI).

Le RCP rapporte un total de 23 patients atteints d'un LHc ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, parmi lesquels 6 patients (26%) ont développé une GVH, dont

une d'issue fatale, et 2 patients (9%) ont développé une MVO hépatique sévère après utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite, dont une d'issue fatale. Les 23 patients ont eu un suivi médian de 5,1 mois (de 0 à 26,2 mois) après la GCSH allogénique. A cet égard, il a été conclu, dans l'EPAR26, à l'augmentation du risque de complications sévères de la greffe de cellules souches allogénique chez les patients préalablement traités par pembrolizumab comme nouveau signal de tolérance identifié et a été considéré comme nécessaire la mise à disposition des données de tolérance à long-terme en particulier au regard du risque d'exacerbation de réactions du greffon contre l'hôte.

En réponse à la demande de la HAS, le laboratoire a fourni des données actualisées avec un suivi médian de 15,9 mois dont le profil de tolérance est similaire à celui décrit lors de la première analyse. »

► Nouvelles données (21/03/2019)

Les nouvelles données de tolérance ont été actualisées avec un suivi médian de 39,5 mois.

La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-5 a été de 33%. Les EI de grades 3-5 les plus fréquents ont été les neutropénies (2%), les diarrhées (1%) et les péricardites (1%).

La proportion ayant eu un EI grave a été de 23%. Les EI graves les plus fréquents ont été les pneumonies (3%), les pneumopathies (2%), la fièvre (2%), les réactions du greffon contre l'hôte (1%), les bronchites (1%), l'herpès (1%) et les péricardites (1%).

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 1% (3 décès). Il s'agissait d'une réaction du greffon contre l'hôte, d'un choc septique et d'une infection post-opératoire.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement suite à un EI a été de 9%. Les EI les plus fréquemment concernés ont été les pneumopathies (3%) et les réactions liées à la perfusion (1%).

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 34% des patients. Les principaux EI d'intérêt ont été l'hypothyroïdie (16%), les pneumopathies (5%) et les réactions liées à la perfusion (5%).

8.3.1.3 Etude KEYNOTE-051 (pédiatrie)

Les données de tolérance fournies pour l'étude KEYNOTE-051 sont celles concernant l'ensemble des 161 patients inclus. Il n'a pas été fourni de données limitées aux seuls 22 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (sauf pour les durées de suivi et d'exposition).

La durée médiane de suivi des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (n=22) en rechute/réfractaire a été de 23,7 mois (min-max : 4-43,2). La durée médiane de suivi des autres patients (n=139) a été de 8,3 mois (min-max : 0,4-4,6).

La durée médiane d'exposition des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (n=22) en rechute/réfractaire a été de 344 jours (min-max : 43-736). La durée médiane d'exposition des autres patients (n=139) a été de 43 jours (min-max : 1-735).

La proportion de patients (n=161) ayant eu un EI de grades 3-5 a été de 47%. Les EI de grades 3-5 les plus fréquents ont été les anémies (8%) et la diminution du nombre de lymphocytes (6%).

La proportion ayant eu un EI grave a été de 39%. Les EI graves les plus fréquents ont été la fièvre (7%), la pneumonie (4%) et les pleurésies (3%).

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 3% (5 décès).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement suite à un EI a été de 4%.

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 19% des patients. Les principaux EI d'intérêt ont été l'hypothyroïdie (8%), l'hyperthyroïdie (4%), l'hypersensibilité (3%) et les pneumopathies (3%).

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

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) version 30.0 du 20/01/2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions indésirables d'origine immunologique, dont : <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

8.3.3 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 :

- 2 signaux étaient en cours (nouvellement identifiés ou encore en cours d'évaluation) : entérite et myélite
- 16 signaux ont été 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
- 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),

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des enfants 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.

Cette nouvelle indication élargit l'indication précédente, obtenue le 02/05/2017 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 ». Dans son avis d'inscription du 04/04/2018, la Commission lui avait octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. La Commission avait souhaité être destinataire des données de suivi de l'étude KEYNOTE-087.

Dans le présent avis, la Commission se prononce donc selon le nouveau libellé de l'indication qui intègre à la fois:

- l'extension d'indication chez les enfants à partir de 3 ans et les adolescents ainsi qu'en 3^{ème} ligne chez l'adulte
- la partie de l'indication déjà évaluée chez l'adulte à partir de la 4^{ème} ligne (réévaluation).

La demande actuelle repose sur une nouvelle étude pivot de phase III (KEYNOTE-204) et deux études non-comparatives (KEYNOTE-087 chez l'adulte (déjà analysée lors de l'avis initial) et KEYNOTE-051 en pédiatrie (nouvelle étude)).

L'étude KEYNOTE-204, de supériorité, de phase III, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé le pembrolizumab au brentuximab vedotin, en 2 groupes parallèles.

Au total, 304 patients ont été randomisés : 151 dans le groupe pembrolizumab et 153 dans le groupe brentuximab vedotin. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge médian était de 35 ans, et 57% étaient des hommes. L'origine géographique majoritaire était l'Amérique du Nord-Europe-Japon (45%). Le stade ECOG était 0 pour 61% des patients, et 1 pour 39% d'entre eux. Il s'agissait en majorité de lymphome scléro-nodulaire (81%). Au total, 37% des patients étaient en échec d'une greffe de cellules souches, et 63% des patients étaient réfractaires/en rechute et inéligibles à une greffe. De plus, 55 patients (18%, tous inéligibles à la greffe) n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement antérieure. Il s'agissait de patients plus âgés (médiane 49 ans) et en meilleur état général (75% d'ECOG 0).

Le pembrolizumab (200 mg, voie IV) a été administré toutes les 3 semaines (correspondant à l'une des posologies validées par l'AMM). Le brentuximab vedotin (1,8 mg/kg, voie IV) a été administré toutes les 3 semaines (posologie de l'AMM).

L'étude KEYNOTE-087, déjà analysée dans l'avis initial du 04/04/08, de phase II non comparative, a évalué le taux de réponse globale chez 210 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin, répartis en 3 cohortes.

L'étude KEYNOTE-051, de phase I/II non comparative, a évalué le taux de réponse globale chez 22 enfants atteints d'un lymphome de Hodgkin.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Etude KEYNOTE-204 (adultes)

Les co-critères de jugement principaux ont été la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG (incluant les données post-greffe), et la survie globale (SG). Les résultats présentés sont ceux issus d'une analyse intermédiaire, devenue analyse principale de la SSP.

Après une médiane de suivi de 24,9 mois dans le groupe pembrolizumab et de 24,3 mois dans le groupe brentuximab vedotin, la médiane de SSP a été de 13,2 mois [IC95% : 10,9-19,4] dans le groupe pembrolizumab, et de 8,3 mois [IC95% : 5,7-8,8] dans le groupe brentuximab vedotin, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 4,9 mois en faveur du groupe pembrolizumab, HR=0,65 [IC95% : 0,48-0,88] (p=0,003, inférieure au seuil prédéfini).

Compte tenu du nombre insuffisant d'événements, l'analyse intermédiaire de la SG n'a pas encore été réalisée.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative en termes de taux de réponse objective (66% dans le groupe pembrolizumab et 54% dans le groupe brentuximab vedotin, p supérieure au seuil), critère secondaire hiérarchisé.

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.

A noter que l'EMA a restreint l'indication, chez les patients inéligibles à la greffe, aux patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures, sur la base des résultats d'une analyse post hoc.

Etude KEYNOTE-087 (adultes)

Sur la base des nouvelles données, obtenues après un suivi médian de 39,5 mois, a été observé un taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG de 71% [IC95% : 64-77].

Etude KEYNOTE-051 (pédiatrie)

Un taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IWG de 55% [IC95% : 32-76] a été observé.

► Tolérance

Etude KEYNOTE-204 (adultes)

La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-5 a été de 44% dans le groupe pembrolizumab et de 43% dans le groupe brentuximab vedotin. Les EI de grades 3-5 les plus fréquents ont été les neutropénies (3% dans le groupe pembrolizumab et 9% dans le groupe brentuximab vedotin) et les pneumonies (5% dans le groupe pembrolizumab et 3% dans le groupe brentuximab vedotin).

La proportion de patients ayant eu un EI grave a été de 30% dans le groupe pembrolizumab et de 21% dans le groupe brentuximab vedotin. Les EI graves les plus fréquents ont été les pneumonies (5% dans le groupe pembrolizumab et 3% dans le groupe brentuximab vedotin) et les pneumopathies (5% dans le groupe pembrolizumab et 1% dans le groupe brentuximab vedotin).

La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 2% dans le groupe pembrolizumab (3 décès) et de 1% dans le groupe brentuximab vedotin (2 décès).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement suite à un EI a été de 14% dans le groupe pembrolizumab et de 18% dans le groupe brentuximab vedotin.

Etude KEYNOTE-087 (adultes)

Les nouvelles données de tolérance ont été actualisées avec un suivi médian de 39,5 mois.

La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-5 a été de 33%. La proportion ayant eu un EI grave a été de 23%. La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 1% (3 décès). La proportion de patients ayant arrêté le traitement suite à un EI a été de 9%.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

Etude KEYNOTE-051 (pédiatrie)

La proportion de patients (n=161) ayant eu un EI de grades 3-5 a été de 47%. La proportion ayant eu un EI grave a été de 39%. La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 3% (5 décès). La proportion de patients ayant arrêté le traitement suite à un EI a été de 4%.

► Discussion

Population adulte

Au total, chez l'adulte, les résultats d'efficacité et de tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont essentiellement issus d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert, versus brentuximab vedotin. La supériorité du pembrolizumab, par rapport au brentuximab vedotin, en termes de survie sans progression a été démontrée : médiane de 13,2 mois versus 8,3 mois, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 4,9 mois en faveur du pembrolizumab, HR=0,65 [IC95% : 0,48-0,88]. L'analyse intermédiaire de survie globale n'a pas encore été réalisée. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le taux de réponse objective.

Compte tenu de la non prise en compte de la multiplicité des analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats des critères de jugement secondaires non hiérarchisés.

Compte tenu des limites méthodologiques (étude en ouvert, non prise en compte de la multiplicité des analyses), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

Le profil de toxicité du pembrolizumab a été marqué par une proportion similaire d'EI de grades 3-5, par une proportion plus élevée d'EI graves (notamment pneumonies et pneumopathies) et par une proportion plus élevée d'EI d'origine immunologique (mentionnés dans le PGR du pembrolizumab). A noter également la survenue plus importante de neuropathies périphériques dans le groupe brentuximab vedotin (mentionnées dans le PGR du brentuximab vedotin).

La transposabilité des résultats de l'étude KEYNOTE-204, obtenus avec une posologie de pembrolizumab de 200 mg toutes les 3 semaines, ne peut être assurée avec l'autre posologie validée dans l'AMM de 400 mg toutes les 6 semaines. De même, la transposabilité aux patients ayant un ECOG > 1 (non inclus dans l'étude KEYNOTE-204), ne peut être assurée.

Les données de suivi de l'étude KEYNOTE-087, demandées par la Commission lors de la précédente évaluation, sont similaires aux résultats déjà analysés par la Commission dans son avis du 04/04/2018, et sont d'un niveau de preuve inférieur à ceux de l'étude KEYNOTE-204.

Chez l'enfant de 3 ans et plus et l'adolescent

Les données dans cette population sont limitées aux résultats obtenus chez 22 enfants atteints d'un lymphome de Hodgkin, issus d'une étude non comparative. Il s'agissait d'enfants ayant entre 11 et 18 ans. En conséquence, aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible pour les enfants âgés de 3 à 11 ans (inclus dans le périmètre de l'AMM).

Malgré le caractère non comparatif de l'étude KEYNOTE-051, la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans cette maladie.

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

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) n'apporte qu'une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
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	En cours d'évaluation par la HAS
Cancer du sein triple négatif métastatique 1L		
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	Avis positif CHMP le 16/09/2021
Cancer de l'endomètre avancé		
KEYNOTE-775	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer	En cours d'évaluation par l'EMA
Carcinome à cellules rénales (CCR) avancé		
KEYNOTE-581	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma	En cours d'évaluation par l'EMA

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie administré pendant 2 à 8 cycles, suivi, en cas de masse résiduelle, d'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints.

En cas de rechute après ce traitement, le traitement de 2^{ème} ligne privilégié est basée sur une polychimiothérapie dite de rattrapage, suivie par une greffe autologue de cellules souches (ASCT) en cas de réponse et en l'absence de contre-indication. Chez les patients inéligibles à une greffe, la poursuite des chimiothérapies est recommandée en consolidation.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute post-ASCT ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé²⁰.

Chez les patients réfractaires ou en rechute suite au brentuximab vedotin, les traitements de 4^{ème} ligne par nivolumab²¹ ou pembrolizumab²² peuvent être envisagés en l'absence d'utilisation préalable.

En pédiatrie, la prise en charge est similaire à celle de l'adulte.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire : après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque celle-ci n'est pas une option de traitement.

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/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire 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.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire : après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la celle-ci n'est pas une option de traitement.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence incidence,
- 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 démontré sur la survie globale et sur la qualité de vie),

²⁰ ADCETRIS – Avis du 06/03/2013. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf (consulté le 07/06/2021)

²¹ OPDIVO – Avis du 05/06/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17115_OPDIVO_LH_PIC_REEV_Avis3_CT17115.pdf (consulté le 07/06/2021)

²² KEYTRUDA – Avis du 04/04/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16458_KEYTRUDA_LHc_PIC_EI_Avis3_CT16458.pdf (consulté le 07/06/2021)

- 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 l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport au brentuximab vedotin en monothérapie en termes de survie sans progression avec un gain absolu estimé de 4,9 mois et un HR=0,65 [IC95% : 0,48-0,88], considéré comme cliniquement pertinent dans une étude de phase III randomisée en ouvert ayant inclus des patients en 3^{ème} ligne et plus ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- l'absence de données comparatives chez l'enfant de 3 ans et plus, mais pour lesquels la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans cette maladie ;

la Commission de la Transparence considère que **KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au brentuximab vedotin chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe autologue n'est pas une option de traitement.**

010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) correspond aux 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.

Patient en échec d'une greffe de cellules souches

Selon le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, en 2019, 3 055 patients ont reçu une greffe autologue de cellules souches²³. En 2014, l'Agence de la biomédecine estimait que 8,4% des greffes autologues étaient réalisées pour un lymphome de Hodgkin²⁴. En l'absence de mise à jour de cette estimation, et en considérant que cette proportion est stable depuis, le nombre annuel de patients ayant reçu une greffe autologue pour lymphome hodgkinien est estimé à 257 patients.

Le lymphome hodgkinien classique positif représente 95% des cas de lymphome hodgkinien, soit 245 patients.

²³ Agence de la biomédecine – Rapport médical et scientifique 2019. Disponible en ligne : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> (consulté le 09/07/2021)

²⁴ Agence de la biomédecine – Rapport médical et scientifique 2014. Disponible en ligne : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/cellules/04-national/synthese.htm> (consulté le 09/07/2021)

La proportion de patients susceptibles d'avoir une rechute après la greffe est estimée à 50%, soit 123 patients par an.

Patients inéligibles à la greffe, après au moins 2 lignes de traitement

Le nombre de nouveaux cas de lymphome de Hodgkin en France a été estimé en 2018 à 2 127. Le lymphome hodgkinien classique positif représente 95% des cas de lymphome hodgkinien, soit 2 021 cas.

La proportion de patients réfractaires ou en rechute suite à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie est estimée entre 10% et 40%²⁵, soit 809 patients au maximum. La proportion de patients inéligibles à une greffe est estimée à 30%, soit 243 patients au maximum. La proportion de répondeurs suite à la 2^{ème} ligne est estimée entre 50% et 70%, soit une proportion de non-répondeurs d'au maximum 50%, correspondant à 122 patients maximum, inéligibles à la greffe et en échec après 2 lignes de traitement.

A noter que la population cible concernée par la précédente indication évaluée en 2018 (à partir de la 4^{ème} ligne) est désormais considérée comme marginale, puisque la prescription de KEYTRUDA (pembrolizumab) pourra intervenir dès la 3^{ème} ligne.

La population cible est estimée au maximum à 245 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22/04/2021 Date d'examen et d'adoption : 08/09/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : France Lymphome Espoir
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1, flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	MSD France
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) Dates des rectificatifs et teneur : - 29/07/2016 : 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) \geq 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure ;

²⁵ EPAR KEYTRUDA

	<ul style="list-style-type: none"> - 27/01/2017 : 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 \geq 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ; - 02/05/2017 : EI 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 : 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 ; - 24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : 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) \geq10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018) ; - 04/09/2018 : EI en association à une chimiothérapie pémétréxed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK ; - 04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS \geq 50% et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 05/06/2019) ; - 12/12/2018 : 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 ; - 11/03/2019 : EI 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 ; - 26/08/2019 : EI en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ; - 14/11/2019 : EI 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 CETEC métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq1 - 21/01/2021 : EI 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) - 09/03/2021 : 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. <p>Spécificités ou engagements dans le cadre de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PGR européen (cf. paragraphe 10.3.3) - Suivi national de pharmacovigilance (cf. paragraphe 10.3.4)
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 (SPT)
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