

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023

→ Maladie : MSI-H/dMMR

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis défavorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

- cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ;
- cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

Quel progrès ?

Aucun progrès thérapeutique dans la prise en charge dans toutes les indications évaluées.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Sans objet.

Motif de l'examen	Extensions d'indications
Indications concernées	KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes : – cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ; – cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.
SMR	Insuffisant dans toutes les indications
ASMR	Sans objet
ISP	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant : – le caractère très préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une cohorte parmi 11 (allant de A à J) issues d'une étude de phase II non comparative (cohorte K de l'étude KEYNOTE-158) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans les indications évaluées, – l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans les quatre tumeurs évaluées avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en échec d'une ligne de traitement antérieure vis-à-vis des alternatives disponibles alors qu'une étude comparative était possible, – la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (32%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48,1%), la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).
Population cible	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	4
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
4.1 Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec tumeur dMMR/MSI	8
4.2 Cancer gastrique avancé avec tumeur dMMR/MSI	9
4.3 Cancer de l'intestin grêle avancé avec tumeur dMMR/MSI	9
4.4 Cancer avancé des voies biliaires avec tumeur dMMR/MSI	10
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	14
7. Analyse des données disponibles	15
7.1 Efficacité	15
7.2 Qualité de vie	24
7.3 Tolérance	24
7.4 Résumé & discussion	25
7.5 Programme d'études	27
8. Place dans la stratégie thérapeutique	27
9. Conclusions de la Commission	28
9.1 Service Médical Rendu	28
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	29
9.3 Population cible	29
10. Informations administratives et réglementaires	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans les extensions d'indication obtenues le 25 avril 2022 : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints des tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

- cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ;
- cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur. ».

Pour rappel, la Commission a déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) MSI-H ou dMMR concernant le cancer colorectal métastatique (avis CT du 2 juin 2021 : SMR important et ASMR IV¹).

KEYTRUDA (pembrolizumab) a également été évalué par la Commission, en association au lenvatinib dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie, (avis CT du 30 mars 2022 : SMR important et ASMR III² ; Décision d'autorisation d'accès précoce du 17 mars 2022).

2. Indications

- ➔ **Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)**

1. Cancer colorectal

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants :

- **traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ;**
- **traitement d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.**

2. Cancers non-colorectaux

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

- **cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ;**
- **cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.**

- ➔ **Mélanome**

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

¹ KEYTRUDA - Avis de la Commission de la Transparence du 02 juin 2021.

² KEYTRUDA - Avis de la Commission de la Transparence du 30 mars 2022.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète.

→ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

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

KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

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

→ Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

→ Carcinome urothélial

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

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 .

→ 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 .

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.

→ 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.

KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

→ 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 .

→ Cancer du sein triple négatif (CSTN)

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

→ Cancer de l'endomètre (CE)

KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

→ Cancer du col de l'utérus

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

La déficience du système de réparation de l'ADN (dMMR : MisMatch Repair deficiency) au sein d'une tumeur, d'origine sporadique ou constitutionnelle se traduit par une perte d'expression de protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et/ou PMS2) et engendre une augmentation des erreurs lors de la réplication de l'ADN particulièrement identifiées au sein des séquences microsatellites. On parle alors de phénotype MSI ou MSI-H (High MicroSatellite Instability)^{3,4}.

Les tumeurs dMMR/MSI sont observées dans un large éventail de cancers avec des prévalences très variables⁵. Les cancers de l'endomètre et les cancers colorectaux présentent les prévalences les plus élevées, généralement supérieures à 10% en raison de leur association fréquente au syndrome de Lynch. Pour la plupart des autres localisations tumorales, majoritairement digestives, la prévalence de la déficience du système MMR reste inférieure à 5%⁴.

L'évaluation du statut MMR tumoral était jusqu'alors principalement réalisée dans les tumeurs du spectre du syndrome de Lynch, afin notamment d'identifier les patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique mais des études plus récentes ont montré que les tumeurs dMMR/MSI partageaient des caractéristiques histopathologiques communes, incluant une infiltration lymphocytaire, des hypermutations et une augmentation de la formation de néoantigènes pouvant servir de cibles, les rendant ainsi sensibles à l'immunothérapie^{6,7,8}. Il a également été montré un impact sur le pronostic et la chimiosensibilité de certains cancers, pouvant donc influencer les choix thérapeutiques⁹. Les sociétés savantes françaises (INCa⁴, TNCD^{10,11,12}), européennes (ESMO¹³) et américaines (NCCN^{14,15,16,17} et ASCO¹⁸) recommandent une évaluation systématique du statut MMR tumoral des tumeurs digestives et gynécologiques dans une démarche oncogénétique, théranostique et pronostique. Les recommandations de l'INCa de 2021 consacrées à l'évaluation du statut MMR tumoral, recommandent l'évaluation systématique du statut MMR tumoral des cancers de l'endomètre, gastriques, de l'intestin grêle et des voies biliaires, dès le diagnostic, quels que soient le stade, l'âge et le contexte familial et personnel du patient. Ce dépistage doit prioriser l'immunohistochimie (IHC) des 4 protéines MMR puis être confirmé par un test MSI complémentaire

³ Institut National du Cancer (INCa) - Evaluation du statut MMR tumoral / synthèse - Recommandations et référentiels. 2021

⁴ Institut National du Cancer (INCa) - Evaluation du statut MMR tumoral / argumentaire - Recommandations et référentiels. 2021

⁵ Péciaux, A., Favre, L., Calderaro, J., et al. Detection of microsatellite instability in a panel of solid tumours with the Idylla MSI Test using extracted DNA. *J Clin Pathol*. 2021. 74(1): p. 36-42.

⁶ Le, D.T., Durham, J.N., Smith, K.N., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017. 357(6349): p. 409-413.

⁷ Dudley, J.C., Lin, M.T., Le, D.T., et al. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016. 22(4) : p. 813-20.

⁸ Lemery, S., Keegan, P., and Pazdur, R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med*. 2017. 377(15) : p. 1409-1412.

⁹ Alexandre, J., Le Frere-Belda, M.A., Prulhiere, K., et al. [Nice-Saint-Paul de Vence 2020 recommendations for clinical practice: Management of metastatic and/or relapsing endometrial cancer]. *Bull Cancer*. 2020. 107(10) : p. 1006-1018.

¹⁰ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) - Chapitre : 2 - Cancer de l'estomac. 2019.

¹¹ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) - Chapitre : 8 - Cancer des voies biliaires. 2019.

¹² Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) - Chapitre : 13 - Adénocarcinome de l'intestin grêle. 2021.

¹³ Oaknin, A., Bosse, T.J., Creutzber, C.L., et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (†). *Ann Oncol*. 2022.

¹⁴ Abu-Rustum, N.R., Yashar, C.M., Bradley, K., et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology - Uterine neoplasms - Version 1.2022. 2022.

¹⁵ Ajani, J.A., D'Amico, T.A., Bentrem, D.J., et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology - Gastric cancer - Version 2.2022.

¹⁶ Benson, A.B., D'Angelica, M.I., Abbott, D.E., et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hepatobiliary cancers - Version 1.2022.

¹⁷ Benson, A.B., Venook, A.P., Pedersen, K., et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology - Small bowel adenocarcinoma - Version 1.2022.

¹⁸ Chakravarty, D., Johnson, A., Sklar, J., et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2022. 40(11) : p. 1231-1258.

(PCR) en cas de perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR, permettant ainsi une valeur prédictive positive (VPP) optimale.

Ces tests sont désormais largement utilisés en routine en Europe, particulièrement en France, et aux Etats-Unis⁴.

4.1 Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec tumeur dMMR/MSI

En France, le cancer de l'endomètre est le 4ème cancer le plus fréquent chez la femme avec 8 224 nouveaux cas rapportés et 2 415 décès en 2018¹⁹. Ce cancer touche principalement les femmes âgées (69 ans en moyenne au diagnostic)⁹ qui présentent souvent des comorbidités liées à un syndrome métabolique et certaines prédispositions génétiques telles que le syndrome de Lynch dans 2 à 5% des cas²⁰. Les taux de survie à 5 ans varient de 80% au stade I à 5% au stade IV (métastatique)²¹.

Environ 20% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade III/IV)^{22,23}.

Pour les formes avancées ou métastatiques le traitement standard en première ligne est soit une chimiothérapie à base de Carboplatine et Paclitaxel soit une hormonothérapie première pour les formes à profil évolutif lent.

En cas d'échec d'une chimiothérapie à base de platine, situation qui correspond donc le plus souvent à la 2ème ligne de traitement de la forme métastatique ou avancée, mais parfois à la première ligne en cas de traitement récent par chimiothérapie adjuvante, le nouveau standard de traitement est l'association de pembrolizumab (immunothérapie anti PD1) et lenvatinib (traitement oral, inhibiteur tyrosine kinase multi-cible) indépendamment du statut MMR (avis du 30 mars 2022 : SMR important et ASMR III²⁴ et Décision d'autorisation d'accès précoce du 17 mars 2022).

Les tumeurs dMMR/MSI représentent entre 15 et 20% des cancers métastatiques de l'endomètre⁴. Les cancers de l'endomètre dMMR/MSI sont de mauvais pronostic (grade, embolies tumorales vasculaires, stade FIGO) et plus souvent classés à haut risque de rechute selon la classification clinique de l'ESMO²⁵. Depuis 2021, le NCCN¹⁴ recommande le pembrolizumab en monothérapie spécifiquement pour les tumeurs MSI-H ou dMMR.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant MSI-H ou dMMR dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine, le besoin médical est partiellement couvert par des chimiothérapies cytotoxiques dont l'activité clinique reste limitée (15-20% de réponses) et l'association KEYTRUDA/LENVIMA déjà disponible en accès précoce post-AMM. Néanmoins, il subsiste un besoin de disposer de traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

¹⁹ Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., et al. Institut National du Cancer (INCa) - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Volume 1 - Tumeurs solides. 2019.

²⁰ Cancer de l'endomètre - Facteurs de risque. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Facteurs-de-risque>.

²¹ Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2020. 31(1): p. 12-39.

²² Ballester, M., Bendifallah, S., and Daraï, E. [European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer]. Bull Cancer. 2017. 104(12): p. 1032-1038.

²³ Miller, D.S., Blessing, J.A., Krasner, C.N., et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 2009.

²⁴ KEYTRUDA - Avis de la Commission de la Transparence du 30 mars 2022.

²⁵ Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer : diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016. 27(1) : p. 16-41.

4.2 Cancer gastrique avancé avec tumeur dMMR/MSI

Le cancer gastrique est le 2ème cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 560 nouveaux cas en 2018¹⁹. L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90% des patients²⁶. Le cancer de l'estomac touche plus souvent les personnes âgées (61 % des cas diagnostiqués ont plus de 65 ans) et majoritairement des hommes (65 % des cas¹⁹) diagnostiqués tardivement (44% à 62% au stade avancé²⁷) du fait de symptômes peu spécifiques. Le cancer gastrique localement avancé et ou métastatique (stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles, avec une survie globale à 5 ans inférieure à 5% ; même avec un traitement optimal, la survie médiane reste inférieure à 12 mois^{28,29} et une médiane de survie inférieure à 5 mois en cas de progression après un traitement antérieur^{30,31}.

Les tumeurs dMMR/MSI représentent environ 7 à 10%^{4,32} des cancers gastriques dans la population occidentale mais sont plus rares au stade métastatique (5 à 8%³³). L'adénocarcinome gastrique dMMR/MSI, de bon pronostic au stade précoce (tumeur localisée et résécable) est néanmoins de mauvais pronostic au stade avancé (non résécable ou métastatique)⁴.

Le standard actuel de traitement de première ligne métastatique est conditionné par le statut HER2 et PD1. Les tumeurs HER2+ (20% environ) sont traitées par Trastuzumab + chimiothérapie ; les tumeur CPS > 5% (40% environ) sont traitées par Nivolumab et chimiothérapie et les autres par chimiothérapie seule. En l'absence de marqueur HER2, PDL1, les protocoles de bi-chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine sont considérés comme des standards thérapeutiques. La deuxième ligne est similaire pour tous les sous-groupes faisant appel en règle à une chimiothérapie cytotoxique (taxane ou irinotécan) +/- ramucirumab voire ramucirumab seul.

En 2ème ligne de traitement des cancers gastriques non résécable ou métastatique chez les patients dMMR/MSI, d'après les recommandations françaises (TNCD¹⁰) et internationales (ESMO³⁴ et NCCN¹⁵), le pembrolizumab est le traitement recommandé dans le cadre des cancer MSI. Le NCCN rajoute le dostarlimab en complément, celui-ci ne disposant pas de l'AMM dans cette indication.

4.3 Cancer de l'intestin grêle avancé avec tumeur dMMR/MSI

Le cancer de l'intestin grêle est une tumeur rare³⁵ représentant environ 2% des cancers digestifs avec 1 746 nouveaux cas rapportés en France en 2018. Ce cancer touche principalement les hommes (56%) âgés (médiane de 68 ans au diagnostic)¹⁹. Il est caractérisé par des histologies

²⁶ Guide - Affection de longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer de l'estomac. 2011 ;

²⁷ National Cancer Institute (NIH) - Surveillance, Epidemiology, and End results program - Cancer Stat Facts: Stomach Cancer 2022; Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>.

²⁸ Digklia, A. and Wagner, A.D. Advanced gastric cancer : Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016. 22(8) : p. 2403-14.

²⁹ Yang, D., Hendifar, A., Lenz, C., et al. Survival of metastatic gastric cancer : Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011. 2(2) : p. 77-84

³⁰ Ford, H.E., Marshall, A., Bridgewater, J.A., et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02) : an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014. 15(1) : p. 78-86.

³¹ Thuss-Patience, P.C., Kretzschmar, A., Bichev, D., et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011. 47(15) : p. 2306-14.

³² Ratti, M., Lampis, A., Hahne, J.C., et al. Microsatellite instability in gastric cancer : molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. Cell Mol Life Sci. 2018. 75(22) : p. 4151-4162.

³³ Corso, G., Pedrazzani, C., Marrelli, D., et al. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma. Arch Surg. 2009. 144(8) : p. 722-7.

³⁴ Smyth, E.C., Verheij, M., Allum, W., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016. 27(suppl 5): p. v38-v49.

³⁵ Site ORPHANET.

multiples : adénocarcinomes (environ 40%), tumeurs neuroendocrines, sarcomes et lymphomes³⁶. Les principaux facteurs de risque connus sont des affections héréditaires prédisposantes dont la polyposse adénomateuse familiale, le syndrome de Lynch et les pathologies inflammatoires intestinales (maladie de Crohn et maladie cœliaque)¹⁹. Les symptômes du cancer de l'intestin grêle étant variables et peu spécifiques (syndrome occlusif associant des douleurs abdominales, coliques, vomissements et troubles du transit), les patients sont diagnostiqués tardivement (30% à 40% diagnostiqués à un stade avancé). L'adénocarcinome de l'intestin grêle a globalement un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans inférieure à 30%, non modifiée durant les dernières décennies³⁷. Selon l'étude NADEGE³⁸ publiées en 2020, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 5% au stade IV avec une médiane de survie de 12 mois.

Selon les recommandations françaises du TNCD, il n'existe aucun traitement spécifique pour les tumeurs de l'intestin grêle non résécables ou métastatiques et la thérapeutique est similaire à celle du colorectal.

La première ligne est en règle générale une chimiothérapie par FOLFOX et la deuxième ligne une chimiothérapie à base d'irinotécan ou de taxanes (options dans le TNCD 2022). L'utilisation de l'immunothérapie par pembrolizumab dans les adénocarcinomes du grêle MSI en première ligne par analogie avec les cancers du côlon est en dehors de toute AMM ou recommandation.

Les tumeurs dMMR/MSI représentent environ 10% des cancers de l'intestin grêle et sont plus rares au stade métastatique (2 à 6% contre 7 à 15% au stade précoce)¹². Il n'existe actuellement pas de traitement disposant d'une AMM spécifique pour ces tumeurs.

Le pronostic du cancer de l'intestin grêle métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans inférieure à 5%³⁹ et une médiane de survie inférieure à 11 mois en cas de progression après un traitement antérieur. Il existe donc un besoin à disposer de thérapeutiques améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

4.4 Cancer avancé des voies biliaires avec tumeur dMMR/MSI

Le cholangiocarcinome ou cancer des voies biliaires est une tumeur rare⁴⁰. Aux alentours de 2 000 personnes sont concernées chaque année en France⁴¹. Le diagnostic est souvent tardif avec un âge médian au diagnostic de 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme¹⁹, du fait de manifestations cliniques peu spécifiques et présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre. Selon l'American Joint Committee on Cancer, le taux de survie à 5 ans est de 50 % pour le stade I, 30 % pour le stade II, 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV⁴². La majorité des patients atteints de cholangiocarcinome (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic, et le taux de récurrence est élevé chez le faible nombre de patients pouvant subir une chirurgie potentiellement curative⁴². Parmi les stades localisés, 40% évolueront vers un stade métastatique⁴³.

³⁶ Aparicio, T., Zaanani, A., Svrcek, M., et al. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. Dig Liver Dis.

³⁷ Gustafsson, B.I., Siddique, L., Chan, A., et al. Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy. Int J Oncol. 2008. 33(6): p. 1121-31

³⁸ Etude prospective Française, NADEGE : cohorte Nationale d'ADÉnOcArCinome de l'intestin GrÊLE.

³⁹ Aparicio, T., Henriques, J., Manfredi, S., et al. Small bowel adenocarcinoma: Results from a nationwide prospective ARCAD-NADEGE cohort study of 347 patients. Int J Cancer. 2020. 147(4): p. 967-977.

⁴⁰ Site ORPHANET.

⁴¹ Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive.

⁴² Valle, J.W., Lamarca, A., Goyal, L., et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. Cancer Discov. 2017. 7(9): p. 943-962.

⁴³ PEMAZYRE - Avis de la Commission de la Transparence du 21 juillet 2021.

Les tumeurs dMMR/MSI représentent 1 à 5% des cancers des voies biliaires⁴. Il existe peu de preuves dans la littérature permettant de conclure sur le rôle pronostic du statut dMMR/MSI dans le cancer des voies biliaires au stade avancé.

Au stade non résécable ou métastatique le traitement de première ligne de référence est maintenant une immuno-chimiothérapie (CISGEM durvalumab) quel que soit le niveau d'expression de PD1. En deuxième ligne et au-delà sont proposés soit une chimiothérapie par FOLFOX soit des thérapies ciblées basées sur des cibles moléculaires (TNCD 2022¹¹).

D'après les recommandations françaises (TNCD¹¹) et internationales (ESMO⁴⁴ et NCCN¹⁶), le pembrolizumab est le traitement préconisé dans le cadre des cancer biliaires avec MSI. En complément, le NCCN ajoute le dostarlimab bien que celui-ci ne dispose pas de l'AMM dans cette indication¹⁶.

Le pronostic du cancer des voies biliaires métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans de 0%⁴⁵ et une médiane de survie de 6,2 mois³¹. Il persiste donc un besoin important à disposer de thérapeutiques améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁴⁴ Valle, J.W., Borbath, I., Khan, S.A., et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016. 27(suppl 5): p. v28-v37

⁴⁵ National Cancer Institute (NIH) - Surveillance, Epidemiology, and End results program - Cancer Stat Facts: Stomach Cancer 2022

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans son extension d'indication sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même niveau de la stratégie et destinés à être utilisés pour le traitement des tumeurs dMMR/MSI chez les patients adultes atteints :

- d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant non éligible à une chirurgie curative ou à une radiothérapie et en progression pendant ou après un traitement antérieur à base de platine reçu en situation adjuvante ou métastatique ;
- d'un cancer gastrique non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur ;
- d'un cancer de l'intestin grêle non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur ;
- d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

5.1 Médicaments

5.1.1 Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec tumeur dMMR/MSI

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
KEYTRUDA - LENVIMA (pembrolizumab- lenvatinib) MSD - EISAI	Oui	KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.	30/03/2022	Important	KEYTRUDA en association au LENVIMA apporte une ASMR III par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans le traitement de 2eme ligne.	Oui

CPT : classe pharmaco thérapeutique

Une bi-chimiothérapie à base de platine chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois et une monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide sont des alternatives préconisées dans les recommandations de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé^{14,13,46}. Néanmoins ces chimiothérapies ne disposent pas d'évaluations par la Commission.

⁴⁶ Référentiels régionaux - cancer de l'endomètre 25 mars 2019.

JEMPERLI (dostarlimab) dispose d'une AMM dans un périmètre superposable : le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, dMMR ou MSI-H, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine⁴⁷. Ayant fait l'objet d'un avis défavorable pour une prise en charge par la collectivité (Avis de la Commission du 6 octobre 2021 ; SMR insuffisant⁴⁸, JEMPERLI n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

5.1.2 Cancer gastrique avancé avec tumeur dMMR/MSI

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CYRAMZA (ramucirumab) Lilly France	Oui	CYRAMZA, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.	17/06/2015	Modéré	CYRAMZA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.	Oui

La monothérapie par CYRAMZA a eu un SMRi dans le même avis de 2015⁴⁹.

D'après les recommandations françaises (TNCD¹⁰) et internationales (ESMO⁵⁰ et NCCN¹⁵), le pembrolizumab est le traitement préconisé dans le cadre des cancer MSI. Le NCCN rajoute le dostarlimab en complément, celui-ci ne disposant pas de l'AMM dans cette indication.

5.1.3 Cancer de l'intestin grêle avancé avec tumeur dMMR/MSI

Selon les recommandations françaises du TNCD¹², la prise en charge est calquée sur celle du cancer colorectal notamment en deuxième ligne une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et ceci indépendamment du statut dMMR/MSI. Par ailleurs, le pembrolizumab et l'association nivolumab et l'ipilimumab sont préconisés dans les recommandations américaines⁵¹

⁴⁷ European medicines agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Assessment report - JEMPERLI - Procedure No. EMEA/H/C/005204/0000. 2021.

⁴⁸ JEMPERLI - Avis de la Commission de la Transparence du 06 octobre 2021.

⁴⁹ Haute Autorité de Santé. « CYRAMZA (ramucirumab), anticorps monoclonal.

⁵⁰ Smyth, E.C., Verheij, M., Allum, W., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016. 27(suppl 5): p. v38-v49.

⁵¹ Benson, A.B., Venook, A.P., Pedersen, K., et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology - Small bowel adenocarcinoma - Version 1.2022.

5.1.4 Cancer des voies biliaires avancé avec tumeur dMMR/MSI

D'après les recommandations françaises (TNCD¹¹) et internationales (ESMO⁵² et NCCN¹⁶), le pembrolizumab est le traitement préconisé dans le cadre des cancer biliaires MSI. En complément, le NCCN ajoute le dostarlimab bien que celui-ci ne dispose pas de l'AMM dans cette indication¹⁶.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

À ce jour, en l'absence de traitement spécifique en cas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) ou d'une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les traitements actifs utilisés dans l'extension d'indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) et retenus comme comparateurs cliniquement pertinents sont :

- KEYTRUDA/LENVIMA (pembrolizumab/lenvatinib), monochimiothérapies à base de platine, bi-chimiothérapies doxorubicine ou paclitaxel pour le traitement des **cancers de l'endomètre avancé** ou récidivant dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie
- CYRAMZA (ramucirumab) en association au paclitaxel ainsi que les monochimiothérapies hors-AMM par docétaxel ou irinotécan pour le traitement de 2ème ligne des **cancers gastriques non résécables ou métastatiques** ;
- la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine utilisée en 2ème ligne des **cancers de l'intestin grêle non résécables ou métastatiques**.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

➔ AMM aux Etats-Unis

KEYTRUDA dispose 28 juin 2021 d'une AMM large par rapport à celle de l'EMA :

« KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors, as determined by an FDA-approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options ».

➔ Prise en charge dans l'union européenne

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

⁵² Valle, J.W., Borbath, I., Khan, S.A., et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016. 27(suppl 5): p. v28-v37

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	-	-
Allemagne	En cours	AMM
Pays-Bas	-	-
Belgique	En cours ⁵³	AMM
Espagne	-	-
Italie	-	-

7. Analyse des données disponibles

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

- Les données de la cohorte K issue de l'étude KEYNOTE-158, qui est une étude basket constituée de 11 cohortes (A à K) de phase II, non comparative, menée chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide avec instabilité microsatellitaire élevée (à l'exception du cancer colorectal), avancée (non résécable et/ou métastatique), en échec à une ligne de traitement antérieure.
- Une comparaison indirecte aux comparateurs cliniquement pertinents, avec ajustement (Matching-adjusted indirect comparaison, MAIC) chez les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant ayant une tumeur dMMR/MSI, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude KEYNOTE-158 (Cohorte K)

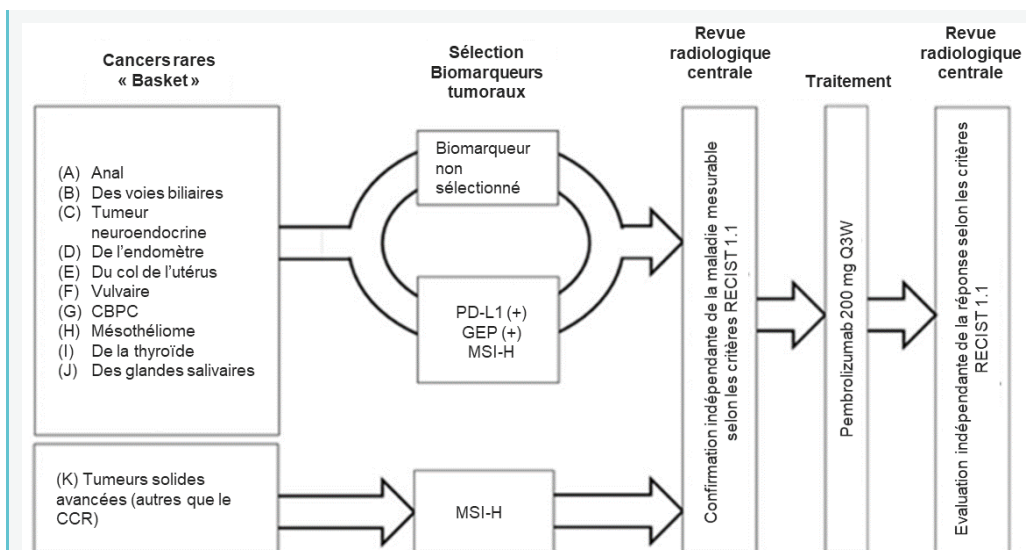
7.1.1.1 Méthodologie

Référence	Étude KEYNOTE-158
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02628067
Objectif principal de l'étude	Cohorte K : Estimer le taux de réponse objective, évalué par un comité de revue indépendant, chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée (à l'exception du cancer colorectal), avancée (non résécable et/ou métastatique), en échec d'une ligne de traitement antérieure.
Type de l'étude	Étude multi-cohorte de phase II, prospective, non comparative .
Date et durée de l'étude	Date d'initiation de l'étude (1ère visite du 1er patient) : 01/02/2016 Fermeture des inclusions pour la cohorte K : 01/10/2020 Étude en cours de suivi

⁵³ Actuellement pris en charge au titre du Multi-Year-Multi-Indication (MYMI) agreements. Disponible sur le site de l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité)

	Date d'extraction des données de la 11ème analyse intermédiaire : 05/10/2020 Date d'extraction des données de la 13ème analyse intermédiaire : 15/10/2021 (réalisée à la demande de l'EMA et concernant uniquement les données d'efficacité).
Principaux critères d'inclusion	– Patients âgés de 18 ans ou plus ; – Tumeurs solides avancées (métastatique et/ou non résécable) documentée par histologie ou cytologie, incurable et en échec d'un traitement standard de 1ère intention (le nombre de traitements antérieurs n'était pas limité mais les traitements néoadjuvants ou adjuvants n'étaient pas considérés comme une 1ère ligne ou une ligne ultérieure de traitement standard sauf si terminés < 12 mois avant la récurrence actuelle de la tumeur) ; – Cohorte K : toutes tumeurs solides (à l'exception du cancer colorectal) avec instabilité microsatellitaire élevée ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR/MSI) ; – Echantillon de tissu évaluable pour l'analyse des biomarqueurs provenant d'une lésion non précédemment irradiée ; – Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 pour l'évaluation de la réponse déterminée par un comité de revue centrale indépendant ; – ECOG 0 ou 1 ; – Espérance de vie ≥ 3 mois ; – Fonction adéquate des organes.
Principaux critères de non-inclusion	– Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 dernières années (agents modifiant l'évolution de maladie, corticoïdes ou immunosuppresseurs) (NB : un traitement de l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire à des doses physiologiques ou un traitement médicamenteux diminuant la production d'hormones thyroïdiennes par une glande thyroïdienne hyperactive n'était pas considéré comme traitement systémique) ; – Diagnostic d'immunodéficience ou corticothérapie systémique ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur reçu au cours de la dernière semaine ; – Antécédent de cancer additionnel au cours des 2 dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané ou d'un cancer in situ réséqué de façon curative ; – Métastase actives du système nerveux central ou méningite carcinomateuse ; – Antécédent de pneumopathie inflammatoire (non-infectieuse) ou maladie pulmonaire interstitielle active nécessitant des corticoïdes ou pneumopathie inflammatoire ou maladie pulmonaire interstitielle active ; – Antécédent de traitement par un anti-PD-1/PD-L1/PD-L2 ou un autre anticorps monoclonal immunomodulateur (incluant l'ipilimumab et tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement des voies de costimulation ou de contrôle immunitaire des lymphocytes T) ; – Vaccin vivant 30 jours ou moins avant l'initiation du traitement ; – Infection par le VIH, VHB ou VHC ; – Infection active nécessitant un traitement systémique.

Schéma de l'étude



CBPC : Cancer bronchique à petites cellules ; CCR : Cancer colorectal ; GEP : Gene expression profile ; MSI-H : Microsatellite instability-high ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; Q3W : Toutes les 3 semaines ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

- Une 2ème cure de 17 cycles supplémentaires de pembrolizumab était autorisée, à la discrétion de l'investigateur, pour les patients qui présentaient une progression radiographique de la maladie et n'avaient pas reçu de traitement anti-cancéreux depuis la dernière dose de pembrolizumab, arrêté en raison de la complétude des 35 cycles de pembrolizumab ou d'une autre raison que la progression ou une toxicité inacceptable ou du maintien d'une réponse complète pendant plus de 2 cycles de pembrolizumab.
- Evaluation du statut dMMR/MSI : l'inclusion des patients dans la cohorte K reposait sur un test de détermination du statut dMMR/MSI
- Evaluation du statut de la maladie : l'évaluation par imagerie était réalisée toutes les 9 semaines (plus fréquemment si cliniquement indiqué) pendant 1 an puis réduite à toutes les 12 semaines.

Traitements étudiés

- Pembrolizumab : 200 mg administré par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines au jour 1 de chaque cycle de 21 jours.
- Durée de traitement : 35 cycles (environ 2 ans). Les patients ont été traités jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie, d'une toxicité inacceptable, d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, l'arrêt de l'étude sur la décision du patient ou de l'investigateur, la survenue d'une grossesse, la non-observance du traitement ou des procédures de l'étude, ou de raisons administratives qui ont nécessité l'arrêt du traitement, la fin des 35 cycles de pembrolizumab. Les patients ayant atteint une réponse complète avaient la possibilité d'arrêter le traitement après avoir reçu ≥ 8 cycles de pembrolizumab avec ≥ 2 cycles et au moins 80% de la dose prévue après la date initiale de réponse complète.

Traitements concomitants interdits (pendant la sélection des patients et la phase de traitement, incluant un nouveau traitement pour une rechute après réponse complète) :

- Chimiothérapie systémique antinéoplasique ou traitement biologique ;

	– Immunothérapie, chimiothérapie ou traitement expérimental non spécifié au protocole ; – Radiothérapie ; – Vaccins vivants ; – Corticostéroïdes utilisés à des fins autres que le traitement d'un événement d'intérêt clinique suspecté d'être d'origine immunologique (les corticoïdes inhalés pour le traitement de l'asthme / de la bronchopneumopathie chronique obstructive étaient autorisés ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes à des doses physiologiques pouvait être autorisée après consultation du promoteur).
Critère de jugement principal	Taux de réponse objective (ORR) évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1, défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires : – Durée de la réponse (DOR) évaluée en aveugle par un CRI selon les critères RECIST v1.1, pour les patients ayant une réponse complète ou partielle, définie comme le délai entre la 1ère évidence documentée de réponse et le 1er signe de progression de la maladie ou le décès toute cause. – Survie sans progression (SSP) évaluée en aveugle par un CRI selon les critères RECIST v1.1, définie comme le délai entre la 1ère dose de traitement et la 1ère évidence documentée de la progression de la maladie ou le décès toute cause. – Survie globale (SG), définie comme le délai entre la 1ère dose de traitement et le décès toute cause. – Tolérance – Qualité de vie évaluée par les échelles EORTC QLQ-C30 et EQ-5D.
Taille de l'échantillon	L'étude pouvait inclure jusqu'à environ 350 patients dans la cohorte K (MSI-H). Dans cette étude, la taille de l'échantillon et le taux de réponse sous-jacent étaient inconnus. Ainsi, aucun calcul de puissance n'a été incorporé à l'étude.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement : – Taux de réponse objective (ORR) : estimé avec son intervalle de confiance à 95% selon la méthode exacte de Clopper-Pearson. Les patients avec données manquantes étaient considérés comme non répondeurs. – Analyses de survie (SG et SSP) : estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les patients ne présentant pas de date documentée de progression ou de décès étaient censurés à la date de leur dernière évaluation pour la SSP et les patients en vie au moment de l'analyse étaient censurés à la date de leur dernière évaluation pour la SG. – Durée de réponse (DOR) : estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Les patients non-répondeurs étaient exclus des analyses et les règles de censures suivantes étaient appliquées :

Situation	Date de progression ou censure	Analyse
Ni progression, ni décès, ni initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux	Dernière évaluation	Censure (pas d'événement)
Ni progression, ni décès, initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux	Dernière évaluation avant l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux	Censure (pas d'événement)
Décès ou progression après ≥ 2 évaluations consécutives manquées	Dernière évaluation avant les ≥ 2 évaluations consécutives manquées	Censure (pas d'événement)
Décès ou progression après ≤ 1 évaluation manquée	Progression ou décès	Fin de la réponse (Événement)

Gestion de la multiplicité des tests

L'étude KEYNOTE-158 était un essai adaptatif sans gestion de la multiplicité.

Populations d'analyse :

- Les analyses d'efficacité ont été conduites sur l'ensemble des patients suivis au moins 6 mois avant la date de gel parmi la population ASaT (All Subjects as Treated) définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude
- Les analyses de la tolérance ont été conduites sur la population ASaT.
- Les analyses de la qualité de vie ont été conduites sur la population FAS (Full Analysis Set)

Principaux amendements au protocole	Amendement n°9 (spécifique à la Chine - 16 août 2019) : Ajout d'une nouvelle cohorte L : Tout type de tumeur solide, incluant le CCR, avec dMMR/MSI chez des patients de Chine continentale et de descendance chinoise ; Amendement n°10 (16 juillet 2020) : ajout d'une cohorte de patients atteints d'une tumeur solide avancée en échec après une 1ère ligne de traitement, TMB-H sans dMMR/MSI. La dose de pembrolizumab administrée pour cette cohorte était de 400 mg toutes les 6 semaines.
--	--

Résultats :

→ Effectifs

Parmi les 355 patients atteints de tumeurs solides dMMR/MSI non résécables ou métastatiques (hors cancer colorectal) inclus dans la cohorte K, 183 (52%) étaient atteints d'un cancer de l'endomètre, de l'estomac, de l'intestin grêle ou des voies biliaires et tous avaient reçu au moins une dose de traitement :

L'ensemble des patients inclus ont reçu au moins une dose de traitement et ont été suivis au moins 6 mois avant la date de gel des données engendrant des populations d'efficacité identiques aux populations ITT lors de cette analyse.

Population d'analyse – cohorte K de la KEYNOTE-158

	Endomètre	Estomac	Intestin grêle	Voies biliaires
Au 15/10/2021 : 13ème analyse intermédiaire				
Population ITT incluse	83	51	27	22
Population d'efficacité*	83	51	27	22

*: définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et qui ont eu l'opportunité d'être suivis pendant au moins 6 mois avant la date de gel de la base.

→ **Durée de suivi**

Les résultats d'efficacité présentés ci-dessous correspondent aux données du 15 octobre 2021 (13ème analyse intermédiaire réalisée à la demande de l'EMA) avec un suivi médian de :

- 21,9 mois (min-max : 1,5 - 64,0) pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ;
- 13,9 mois (min-max : 1,1 - 66,9) pour les patients atteints d'un cancer gastrique ;
- 29,1 mois (min-max : 4,2 - 67,7) pour les patients atteints d'un cancer de l'intestin grêle ;
- 19,4 mois (min-max : 1,1 - 60,8) pour les patients atteints d'un cancer des voies biliaires.

	Endomètre N=83	Estomac N=51	Intestin grêle N=27	Voies biliaires N=22
Age, années				
Médiane (min-max)	64,0 (42-86)	67,0 (41-89)	58,0 (21-77)	60,5 (40-77)
≥ 65 ans, n (%)	38 (45,8)	29 (56,9)	9 (33,3)	9 (40,9)
Sexe, n (%)				
Femme	83 (100,0)	18 (35,3)	10 (37,0)	6 (27,3)
Région d'inclusion, n (%)				
USA	16 (19,3)	4 (7,8)	7 (25,9)	2 (9,1)
Europe	34 (41,0)	23 (45,1)	7 (25,9)	12 (54,6)
France	17 (20,5)	7 (13,7)	5 (18,5)	6 (27,3)
Statut ECOG, n (%)				
0	38 (45,8)	23 (45,1)	15 (55,6)	10 (45,5)
1	45 (54,2)	28 (54,9)	12 (44,4)	12 (54,5)
Statut métastatique, n (%)				
M0	2 (2,4)	-	1 (3,7)	4 (18,2)
M1	81 (97,6)	51 (100,0)	26 (96,3)	18 (81,8)
Radiothérapie antérieure, n (%)				
Oui	54 (65,1)	14 (27,5)	2 (7,4)	3 (13,6)
Chirurgie antérieure, n (%)				
Oui	71 (85,5)	33 (64,7)	12 (44,4)	9 (40,9)
Nombre de traitement antérieur pour une maladie métastatique ou non résécable, n (%)				

0	-	-	2 (7,4)	2 (9,1)
1	44 (53,0)	28 (54,9)	15 (55,6)	11 (50,0)
2	20 (24,1)	11 (21,6)	6 (22,2)	6 (27,3)
3	13 (15,7)	9 (17,6)	3 (11,1)	1 (4,5)
≥ 4	6 (7,2)	3 (5,9)	1 (3,7)	2 (9,1)
Traitements antérieurs reçu pour une maladie métastatique ou non résécable, n (%)				
Tous traitements	83 (100)	51 (100)	25 (93)	20 (91)
Carboplatine	75 (90,4)	-	-	-

→ Critère de jugement principal

Taux de réponse objective évalué en aveugle par un CRI selon les critères RECIST 1.1 :

Les taux de réponse observés chez les patients atteints des cancers avancés dMMR/MSI sont résumés en fonction de la localisation et se répartissent comme suit :

- **Cancer de l'endomètre** : 51% de réponses objectives (IC95% [40 ; 62]) dont 16% complètes (IC95% [9 ; 25]) ;
- **Cancer de l'estomac** : 37% de réponses objectives (IC95% [24 ; 52]) dont 14% complètes (IC95% [6 ; 26]) ;
- **Cancer de l'intestin grêle** : 56% de réponses objectives (IC95% [35 ; 75]) dont 15% complètes (IC95% [4 ; 34]) ;
- **Cancer des voies biliaires** : 41% de réponses objectives (IC95% [21 ; 64]) dont 14% complètes (IC95% [3 ; 35]).

→ Critères de jugement secondaires

Survie sans progression (SSP), évaluée en aveugle par un CRI selon les critères RECIST 1.1 :

Les médianes de survie sans progression observées ont été comme suit :

- **Cancer de l'endomètre** : médiane de SSP de 13,1 mois (IC95% [4,9 ; 25,7]).
- **Cancer de l'estomac** : médiane de SSP de 4,1 mois (IC95% [2,1 ; 24,6]).
- **Cancer de l'intestin grêle** : médiane de SSP de 23,4 mois (IC95% [4,3 ; NA]).
- **Cancer des voies biliaires** : médiane de SSP de 4,2 mois (IC95% [2,1 ; 24,9]).

Survie globale (SG) :

Les médianes de survie globale observées ont été comme suit :

- **Cancer de l'endomètre** : médiane de SG non atteinte (IC95% [48,0 ; NA]).
- **Cancer de l'estomac** : médiane de SG de 26,9 mois (IC95% [6,6 ; NA]).
- **Cancer de l'intestin grêle** : médiane de SG non atteinte (IC95% [16,2 ; NA]).
- **Cancer des voies biliaires** : médiane de SG de 19,4 mois (IC95% [6,5 ; 44,8]).

7.1.2 Données de comparaison indirecte

7.1.2.1 Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec tumeur dMMR/MSI

Une comparaison indirecte ajustée (MAIC : Matched adjusted indirect comparison) a été réalisée pour évaluer l'apport de KEYTRUDA en monothérapie, en termes de survie globale et de survie sans progression, par rapport aux traitements utilisés en pratique clinique :

- La monochimiothérapie par doxorubicine ou par paclitaxel ;
- L'association KEYTRUDA/LENVIMA (pembrolizumab/lenvatinib), disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE-775, un essai thérapeutique randomisé de phase 3 multicentrique en ouvert, réalisé concomitamment à l'étude KEYNOTE-158.

→ Méthode

Les données relatives aux comparateurs cliniquement pertinents ont été extraites de la publication de l'étude KEYNOTE-775 ayant récemment comparé l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association au lenvatinib par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC : paclitaxel ou doxorubicine) dans une indication de traitement plus large (car indépendante du statut MMR) mais superposable à celle revendiquée dans ce dossier.

Les données individuelles de l'étude KEYNOTE-158 (du 15/10/2021) ainsi que les données agrégées et publiées de l'étude KEYNOTE-775 (du 26/10/2020) ont été utilisées pour réaliser deux MAICs.

Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant dMMR/MSI dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur ont été sélectionnées dans les deux études, soit :

- Dans l'étude KEYNOTE-158, les 83 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre issues de la cohorte K, traitées par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie,
- Dans l'étude KEYNOTE-775, deux groupes contrôles de femmes patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI, ont été retenus
 - les 65 patientes traitées par une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel au choix de l'investigateur.
 - les 65 patientes traitées par l'association KEYTRUDA/LENVIMA (pembrolizumab/lenvatinib).

Définitions des populations d'analyses et des critères de jugement cliniques utilisés dans les études incluses dans la comparaison indirecte ajustée (MAIC)

	KEYNOTE-158	KEYNOTE-775
Populations d'analyse		
Pour l'analyse de l'efficacité	Analyse ASaT modifiée : l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude et ayant été suivies au moins 6 mois avant la date de gel.	Analyse ITT : l'ensemble des patientes randomisées (selon le traitement attribué à la randomisation).
Critères de jugement		
Survie Globale (SG)	Délai entre la 1ère dose de traitement et le décès de la patiente quelle que soit la cause.	Délai entre la randomisation et le décès de la patiente quelle que soit la cause.
Survie Sans Progression (SSP)	Délai entre la 1ère dose de traitement et la 1ère progression documentée de la maladie évaluée en aveugle par un CRI selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue du décès.	Délai entre la randomisation et la 1ère progression documentée de la maladie évaluée en aveugle par un CRI selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue du décès.

Les données individuelles des patientes de l'essai KEYNOTE-158 ont ensuite été ajustées par pondération afin de les apparier au mieux aux caractéristiques des patientes dMMR/MSI randomisées dans les groupes chimiothérapie (TPC) et KEYTRUDA/LENVIMA de l'essai KEYNOTE-775, en tenant compte des covariables identifiées comme étant des modificateurs d'effet potentiels et/ou des facteurs pronostiques pouvant influencer le résultat, à savoir :

- Âge (médiane) ;
- Phénotype (caucasien vs noir vs asiatique vs autres) ;
- Score ECOG (0 vs 1) qui était un facteur de stratification dans l'étude KEYNOTE-775 ;
- Nombre de ligne de traitements systémiques antérieures (1 vs ≥ 2) ;
- Histologie (endométrioides vs autres).

→ Résultats

Les résultats des deux comparaisons indirectes de KEYTRUDA (pembrolizumab) par rapport au traitement par une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, et par rapport à l'association pembrolizumab/lenvatinib dans la population des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant dMMR/MSI dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur ont montré les résultats résumés dans les tableaux ci-dessous :

Comparaison indirecte ajustée (MAIC) de KEYTRUDA à la chimiothérapie sur la SG et la SSP

	Effectif, n	Evènement s, n (%)	Médiane, en mois [IC95%]	HR [IC95%] ^{1a}	Valeur de p ^a
Survie globale					
Pembrolizumab (KN-158)	50,4	16 (31,7)	NA [23,8 ; NA]	0,23 [0,12 ; 0,48]	<0,001
Chimiothérapie (KN-775)	65	42 (64,6)	8,6 [5,5 ; 12,9]		
Survie Sans Progression					
Pembrolizumab (KN-158)	50,4	51 (61,4)	13,1 [5,5 ; 20,5]	0,35 [0,20 ; 0,59]	<0,001
Chimiothérapie (KN-775)	65	48 (73,8)	3,7 [3,1 ; 4,4]		

a : calculé selon un modèle de régression de Cox (à risque proportionnel). NA : Non atteint.

Comparaison indirecte ajustée (MAIC) de KEYTRUDA à l'association KEYTRUDA/LENVIMA sur la SG et la SSP

	Effectif, n	Evènements, n (%)	Médiane, en mois [IC95%]	HR [IC95%] ^a	Valeur de p ^a
Survie Globale					
Pembrolizumab (KN-158)	55,1	17 (30,9)	NA [23,8 ; NA]	0,66 [0,33 ; 1,30]	0,228
Pembrolizumab/lenvatinib (KN-775)	65	23 (35,4)	NA [NA ; NA]		
Survie Sans Progression					
Pembrolizumab (KN-158)	55,1	33 (59,9)	14,2 [6,1 ; 23,8]	1,01 [0,61 ; 1,66]	0,973
Pembrolizumab/lenvatinib (KN-775)	65	34 (52,3)	10,7 [5,6 ; NA]		

a : calculé selon un modèle de régression de Cox (à risque proportionnel). NA : Non atteint.

A noter toutefois les points suivants :

- Le faible nombre (n=5) de facteurs de confusion et modificateurs d'effet retenus qui mériteraient d'être vérifiés afin de s'assurer de l'absence de tels facteurs non mesurés, dans la mesure où la validité de ces résultats repose sur cette hypothèse forte.
- La faible taille effective des échantillons pondérés des traités (ESS < 50) suggérant des populations initiales différentes (notamment en termes de nombre de lignes, plus élevé dans l'essai KEYNOTE-775) malgré les critères d'inclusion communs.
- L'absence de différence sans étude de non-infériorité permettant de situer la monothérapie KEYTRUDA par rapport à KEYTRUDA-LENVIMA, actuel standard.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoire (non hiérarchisé) à l'aide de 2 questionnaires : l'EORTC QLQ-C30 et l'EQ-5D-5L. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude KEYNOTE-158

Événements indésirables (Population de tolérance – 05/10/2020) – Cohorte K, KEYNOTE-158

Patients ayant présenté au moins un EI, n (%)	Pembrolizumab N=351	
	Tout EI	EI lié au traitement
EI	332 (94,6)	227 (64,7)
EI de grades 3 à 5	169 (48,1)	42 (12,0)
EI grave	113 (32,2)	23 (6,6)
EI ayant conduit au décès	18 (5,1)	3 (0,9)
EI ayant conduit à un arrêt du traitement	37 (10,5)	23 (6,6)

Les données de tolérance sont celles issues de la dernière analyse de suivi les ayant analysées, en date du 05/10/2020.

Au total, parmi les 351 patients atteints d'une tumeur solide dMMR/MSI avancé constituant la cohorte K et ayant reçu au moins une dose de KEYTRUDA (pembrolizumab) à la posologie validée par l'AMM :

- 48% ont rapporté un événement indésirable (EI) de grade 3-5 dont 12% considérés liés au traitement et 32% des patients ont présenté un EI grave dont 7% considérés liés au traitement.
- Les EI de grade 3-5 ainsi que les EIG ont été divers : l'anémie a été le seul EI de grade 3-5 rapporté avec une incidence $\geq 3\%$ et aucun EIG n'a été rapporté au-dessus de cette fréquence.
- Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement a été rapporté chez 10% des patients.
- Les principaux EI d'intérêt particulier associés au pembrolizumab (incidence $\geq 3\%$) ont été : l'hypothyroïdie (10%, dont aucun de grade 3-5) et l'hyperthyroïdie (4%, dont 1 cas unique de grade 3).
- Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette étude.

Au total, 59% des patients (42/71) ayant présenté au moins un EIIP l'ont vu résolu à la date du gel des données.

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

Le plan de gestion de risque version 37.0 en date du 18 mai 2022 note les points suivants :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique dont : pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et endocrinopathies.
Risques importants potentiels	En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab. – Réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques.
Informations manquantes	Aucune

7.3.3 Données issues des PSUR

L'évaluation du PSUR de KEYTRUDA couvrant la période du 4 septembre 2020 au 3 septembre 2021 n'a noté aucun nouveau signal concernant cette spécialité.

7.4 Résumé & discussion

→ Efficacité

ETUDE KEYNOTE 158

La demande d'inscription sur la liste collectivités de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans cette extension d'indication, obtenue le 25 avril 2022, repose sur les résultats d'une cohorte parmi 11 (allant de A à J) issues d'une étude de phase II non comparative (cohorte K de l'étude KEYNOTE-158).

La cohorte K concernait les tumeurs solides dMMR/MSI-H (à l'exception du cancer colorectal). Seuls les résultats relatifs aux localisations tumorales correspondant à l'AMM ainsi qu'à la demande de remboursement sont présentés dans ce dossier à savoir : le cancer de l'endomètre (n=83), le cancer de l'estomac (n=51), le cancer de l'intestin grêle (n=27) et le cancer des voies biliaires (n=22).

Le taux de réponse objective évalué en aveugle par un CRI selon les critères RECIST 1.1 était le critère principal de cette étude.

Les résultats sur le critère de jugement principal sont résumés ci-après.

- **Cancer de l'endomètre** : 51% de réponses objectives (IC95% [40 ; 62]) dont 16% complètes (IC95% [9 ; 25]) ;
- **Cancer de l'estomac** : 37% de réponses objectives (IC95% [24 ; 52]) dont 14% complètes (IC95% [6 ; 26]) ;
- **Cancer de l'intestin grêle** : 56% de réponses objectives (IC95% [35 ; 75]) dont 15% complètes (IC95% [4 ; 34]) ;
- **Cancer des voies biliaires** : 41% de réponses objectives (IC95% [21 ; 64]) dont 14% complètes (IC95% [3 ; 35]).

Survie globale (SG) :

Les médianes survie globale ont été comme suit :

- **Cancer de l'endomètre** : médiane de SG non atteinte (IC95% [48,0 ; NA]).
- **Cancer de l'estomac** : médiane de SG de 26,9 mois (IC95% [6,6 ; NA]).
- **Cancer de l'intestin grêle** : médiane de SG non atteinte (IC95% [16,2 ; NA]).
- **Cancer des voies biliaires** : médiane de SG de 19,4 mois (IC95% [6,5 ; 44,8]).

Données de comparaison indirecte (Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec tumeur dMMR/MSI)

Les résultats de la comparaison indirecte ajustée (MAIC : Matched adjusted indirect comparison) par rapport à un traitement par une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans la population des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant dMMR/MSI dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur, sont les suivants :

- Survie globale : (HR = 0,23 (IC95% [0,12 ; 0,48], $p < 0,001$)
- Survie sans progression : (HR = 0,35 (IC95% [0,20 ; 0,59], $p < 0,001$).

Pour la comparaison indirecte entre un traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie versus un traitement par l'association KEYTRUDA/LENVIMA (pembrolizumab/lenvatinib), après ajustement, la comparaison indirecte n'a pu mettre en évidence de différences en termes de survie sans progression et de survie globale dans la population d'étude.

→ Qualité de vie

S'agissant d'une étude non comparative aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

→ Tolérance

L'incidence des événements indésirables (EI) de grades 3-5 (notamment anémie avec une incidence > 3%) a été de 48% et celle des EI graves de 32%.

Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement a été rapporté chez 10% des patients.

Les principaux EI d'intérêt particulier associés au pembrolizumab (incidence $\geq 3\%$) ont été l'hypothyroïdie (10%, dont aucun de grades 3-5) et l'hyperthyroïdie (4%, dont 1 cas unique de grade 3).

→ Discussion

En ce qui concerne l'étude KEYNOTE-158 (pour toutes les indications) :

- Les résultats se basent sur un essai non comparatif fondé sur un critère non clinique (taux de réponse objective).
- Le nombre de patient traité est restreint dans chaque indication (allant de 22 à 83 patients).
- La durée de suivi est courte : suivi médian de 21.9 mois.

Pour le cancer de l'endomètre, 2 MAICs supplémentaires ont été versées au dossier avec cependant, les limites suivantes :

- Le faible nombre ($n=5$) de facteurs de confusion et modificateurs d'effet retenus qui mériteraient d'être vérifiés afin de s'assurer de l'absence de tels facteurs non mesurés, dans la mesure où la validité de ces résultats repose sur cette hypothèse forte

- La faible taille effective des échantillons pondérés des traités (ESS < 50), suggérant des populations initiales différentes (notamment en termes de nombre de lignes, plus élevé dans l'essai KEYNOTE-775) malgré les critères d'inclusion semble-t-il communs.
- L'absence de différence sans étude de non-infériorité permettant de situer la monothérapie KEYTRUDA par rapport à KEYTRUDA-LENVIMA, actuel standard.

Au total, le dossier repose sur des données très préliminaires d'efficacité issues principalement sur les résultats d'une cohorte parmi 11 (allant de A à J) issues d'une étude de phase II non comparative (cohorte K de l'étude KEYNOTE-158) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans les indications évaluées et de définir sa place dans stratégie thérapeutique.

Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu aucun impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie.

7.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancers dMMR/MSI		
KEYNOTE-158	Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité de KEYTRUDA chez les patients atteints de cancers dMMR/MSI de l'estomac, des voies biliaires et de l'intestin grêle, le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats, y compris les données d'ORR des cohortes K et L de l'étude KEYNOTE-158, une étude de phase II portant sur pembrolizumab (MK-3475) chez des patients préalablement traités, atteints de tumeurs solides avancées.	1 ^{er} trimestre 2025

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Considérant :

- le caractère très préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une cohorte parmi 11 (allant de A à J) issues d'une étude de phase II non comparative (cohorte K de l'étude KEYNOTE-158) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans les indications évaluées,
- l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans les quatre tumeurs évaluées avec une déficience du système de

réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en échec d'une ligne de traitement antérieure vis-à-vis des alternatives disponibles alors qu'une étude comparative était possible,

- la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (32%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48,1%).

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

9. Conclusions de la Commission

9.1 Service Médical Rendu

Cancer de l'endomètre

- ➔ Il s'agit d'une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ➔ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- ➔ Il existe des traitements médicamenteux préconisés à ce stade de la prise en charge mais non spécifique du statut MSI.
- ➔ KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Cf. chapitre 8).

Cancer de l'estomac :

- ➔ Il s'agit d'une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ➔ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- ➔ Il existe des traitements médicamenteux préconisés à ce stade de la prise en charge mais non spécifique du statut MSI.
- ➔ KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Cf. chapitre 8).

Cancer de l'intestin grêle :

- ➔ Il s'agit d'une pathologie rare et grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ➔ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses non spécifiques à l'intestin grêle cependant, la prise en charge est calquée à celle des traitements disponibles pour le cancer colorectal.
- ➔ KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Cf. chapitre 8).

Cancer des voies biliaires :

- Il s'agit d'une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- Il existe des traitements médicamenteux préconisés à ce stade de la prise en charge mais non spécifique du statut MSI.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Cf. chapitre 8).

→ Intérêt de santé publique (dans toute les indications)

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié, en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie, du fait de l'absence de données de comparaison robustes vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents alors que celle-ci était possible,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins,

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est susceptible pas 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) en monothérapie est insuffisant dans l'ensemble des indications.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

9.3 Population cible

Sans objet

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 juillet 2022. Date d'examen : 14 décembre 2022. Date d'adoption : 4 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 29/07/2016 : extension d'indication (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. 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 modifiée le 09/03/2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement. 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) ≥ 10 (remboursement non sollicité dans cette indication). 04/09/2018 : EI en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. 04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$ et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication). 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 nabpaclitaxel, 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 carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 1. 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). 24/06/2021 : EI en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine 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 avancé non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 10. 19/10/2021 : EI en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. 15/11/2021 : EI en association au lenvatinib, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. 15/11/2021 : EI en association au lenvatinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé. 24/01/2022 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. 25/04/2022 : EI en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 1. 25/04/2022 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes : cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association ; cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ; cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur. 19/05/2022 : EI en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence. 22/06/2022 : EI en monothérapie, dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 22/06/2022 : EI en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01FF02

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

KEYTRUDA 25 mg/ml, 4 janvier 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr