

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

→ **Maladie : Carcinome à cellule rénale**→ **Secteur : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Avis défavorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge du carcinome rénal à cellules claires.

Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant, chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	KEYTRUDA (pembrolizumab) 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.
SMR	IMPORTANT uniquement dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données.
ASMR	Dans le carcinome rénal à cellules claires : Compte tenu : – d'une démonstration de supériorité du pembrolizumab versus placebo sur le critère principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 (IC95% : [0,53 - 0,87]), p=0,0010 ; – de l'absence de démonstration de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo en termes de survie globale (p=NS) et des données immatures à ce jour ; – d'un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,2% versus 17,7%) et des événements indésirables graves (20,7% versus 11,5%) ; – d'une absence d'impact démontrée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ; la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires : Sans objet.
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.
Population cible	Estimée à environ 1700 patients par an .

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	4
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	8
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	9
7. Analyse des données disponibles	9
7.1 Efficacité	9
7.2 Qualité de vie	21
7.3 Tolérance	21
7.4 Résumé & discussion	23
7.5 Programme d'études	24
8. Place dans la stratégie thérapeutique	25
8.1 Place dans la stratégie thérapeutique	25
8.2 Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique	25
9. Conclusions de la Commission	25
9.1 Service Médical Rendu	25
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	26
9.3 Population cible	26
10. Informations administratives et réglementaires	28
11. Annexe	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 de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans son extension d'indication :

« En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. »

KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en procédure centralisée dans cette extension d'indication le 24 janvier 2022.

Pour rappel, dans le contexte du carcinome à cellule rénale (CCR), la Commission de la Transparence avait déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) ¹ en association à l'axitinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé.

2. Indications

➔ Mélanome

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

KEYTRUDA est indiqué 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.

➔ 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

1 HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA en date du 13 mai 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18154_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT18154.pdf

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 $\geq 50\%$ 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.

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

→ 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.

→ 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.

→ 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

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

Le cancer du rein est une maladie hétérogène avec une prédominance de carcinome à cellules rénales (CCR)² qui représente 80% des cancers du rein³. Au sein des CCR, on distingue 3 grands sous-types histologiques le carcinome à cellules claires, prédominant à 80%, le carcinome tubulo-papillaire et le carcinome chromophobe³.

En France, le cancer du rein est le 6ème cancer le plus fréquent avec une incidence de 15 323 nouveaux patients diagnostiqués et 5 589 décès en 2018. Il représente l'une des tumeurs malignes les plus mortelles en urologie⁴, avec un taux de mortalité de, respectivement, 5 et 1,5 décès pour 100 000 habitants, chez l'homme et chez la femme².

Le taux d'incidence est deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme avec respectivement 10 254 (+162% depuis 1990) et 5 069 (+134% depuis 1990) nouveaux cas en 2018². Bien que l'évolution de son incidence semble se stabiliser, il s'agit du seul cancer chez l'homme dont la mortalité augmente annuellement (+1,3% par an sur la période 2010-2018)².

Le taux de patients diagnostiqués avec un carcinome à cellules rénales localisé varie entre 60% et 70%⁵. Il est découvert le plus souvent de manière fortuite (>50%) lors d'une échographie ou d'une tomodensitométrie (TDM) abdominale⁶. La confirmation du diagnostic se fera par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire⁶. Une biopsie percutanée peut également être effectuée dans les situations où ses résultats influenceront la décision thérapeutique⁶. La forme histopathologique la plus fréquente est le carcinome à cellules claires (85% des cas).

Dans le cancer du rein localisé ou localement avancé, les principaux facteurs de mauvais pronostics sont la taille de la tumeur, les grades nucléaires de Fuhrman/ISUP 3-4, l'envahissement ganglionnaire ou la présence d'embolies vasculaires, la présence d'une zone extensive de nécrose tumorale et la présence d'un contingent sarcomatoïde⁷.

Le contingent sarcomatoïde apparaît dans environ 5,2% des CCR⁸. Les patients atteints de CCR sarcomatoïde (CCRs) présentent souvent une maladie avancée ou métastatique. Ils survivent rarement plus d'un an⁷, y compris dans le cas d'un cancer localisé au diagnostic traité par chirurgie avec une majorité d'entre eux (80%) récidivant dans les deux ans⁷.

La prise en charge thérapeutique standard du carcinome à cellules rénales localisé et localement avancé vise à guérir le patient en prévenant le risque de récurrence et d'évolution vers une maladie métastatique qui peut engager le pronostic vital à court terme. Elle repose en première intention sur une néphrectomie évaluée au cas par cas dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire selon les caractéristiques du patient et de la tumeur, tels que recommandés par les référentiels français et européen (AFU, ESMO, EAU)^{3,6,9}. Après le traitement chirurgical, la surveillance est la seule option, en l'absence d'inclusion dans un essai clinique.

² Defossez, G., Le Guyader-Peyron, S., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019, Santé Publique France.

³ Escudier, B., et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2019. 30(5) : p. 706-720.

⁴ Capitanio, U., et al., Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2019. 75(1) : p. 74-84.

⁵ Iheanacho, K., Perioperative Approaches to Kidney Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2020. 18(1).

⁶ Bensalah, K., P. Bigot, and L. Albiges, Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein. Elsevier, 2020.

⁷ Blum, K.A., et al., Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologie, natural history and management. *Nat Rev Urol*, 2020. 17(12): p. 659-678.

⁸ Cheville, J.C., Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: An Examination of Underlying Histologic Subtype and an Analysis of Associations With Patient Outcome. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(4).

⁹ Ljungberg, B., EAU guidelines on renal cell carcinoma. 2021

Les patients initialement diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé à risque accru de récurrence (risque intermédiaire élevé : tumeur pT2 avec grade 4 ou caractéristiques sarcomatoïdes ; ou pT3, tout grade et tumeur sans envahissement ganglionnaire. Et risque élevé : pT4, tout grade, tumeur sans ganglions ; ou n'importe quel pT, n'importe quel grade mais avec envahissement ganglionnaire), tels que définis dans l'étude KEYNOTE-564, ont 46% de risque de récurrence locale ou d'évolution vers une maladie métastatique dans les 5 ans après néphrectomie¹⁰, en l'absence de traitement pour prévenir les récurrences à ce stade de la maladie.

Le taux de survie à 5 ans, selon les données du SEER, est estimé à 93% au stade localisé, 73,5% au stade localement avancé et 14,3% au stade métastatique¹¹. Pour les patients M1 NED ayant subi une métastasectomie et ne présentant aucun signe de maladie, le taux de survie à 5 ans varie de 52% pour les patients avec une seule métastase, à 29% pour les patients avec plusieurs métastases¹².

Il n'y a actuellement aucun traitement médical recommandé ou utilisé en situation adjuvante du cancer du rein, malgré un taux de récurrence non négligeable après traitement chirurgical du cancer du rein (environ 30% tous stades confondus).

Le besoin médical est actuellement non couvert chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

5.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans son extension d'indication sont les traitements recommandés et utilisés dans le traitement adjuvant du carcinome à cellules rénales chez les patients adultes à risque accru de récurrence post néphrectomie ou après néphrectomie et résection des lésions métastatiques.

À ce jour, aucun traitement adjuvant n'a obtenu une AMM dans cette indication en Europe et n'est recommandé dans les recommandations françaises et européennes.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent

¹⁰ Marconi, L., et al., Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials. Clin Genitourin Cancer, 2021. 19(2) : p. e92-e99.

¹¹ NIH, SEER Relative Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2004-2017. 2022.

¹² Noize, P., et al., Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017. 26(12): p. 1561-1569.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une autorisation aux Etats-Unis: "KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with RCC at intermediate-high or high risk of recurrence following nephrectomy or following nephrectomy and resection of metastatic lesions."

→ Prise en charge dans l'Union européenne

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

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur l'étude de phase III KEYNOTE-564, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo.

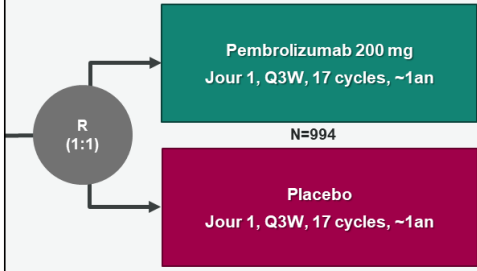
7.1 Efficacité

7.1.1 Étude KEYNOTE-564

Référence	Choueiri, TK et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Aug 19 ;385(8):683-694.
Clinicaltrials.gov	NCT03142334
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de pembrolizumab en monothérapie par rapport au placebo, chez des patients adultes présentant un carcinome à cellules rénales ayant subi une néphrectomie, et, à risque de récurrence intermédiaire-élevé, élevé ou M1 sans signe de maladie (M1 NED) après néphrectomie et résection des lésions métastatiques.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, randomisée (1:1) stratifiée (statut métastatique, région géographique et score ECOG), en double-aveugle, multicentrique, contrôlée, en groupes parallèles, comparant pembrolizumab en monothérapie par rapport au placebo.
Date et durée de l'étude	Etude en cours Dates de recrutement (1er patient inclus 30 juin 2017 ; dernier patient inclus 20 septembre 2019)

	Date de gel de la première analyse intermédiaire (AI1) : 14 décembre 2020
Principaux critères d'inclusion	– Patients adultes (≥ 18 ans) ; – Diagnostic confirmé par histologie de carcinome à cellules rénales (CCR) à cellules claires avec ou sans caractéristiques sarcomatoïdes ; – Présenter un CCR à risque intermédiaire-élevé, élevé ou M1 NED tels que définis selon la classification pathologique TNM, le grade histologique de Fuhrman et la présence de contingent sarcomatoïde : – Risque intermédiaire – élevé : Tumeur pT2, N0, M0 grade de Fuhrman 4 ou à contingent sarcomatoïde ; Tumeur pT3, N0, M0, tout grade de Fuhrman ; – Risque élevé : Tumeur pT4, N0, M0, tout grade de Fuhrman ; Tumeur pT tout stade, N+, M0, tout grade de Fuhrman ; – M1 NED : patients qui présentaient non seulement une tumeur rénale primitive, mais aussi des métastases solides, isolées, dans les tissus mous, qui pouvaient être complètement réséquées dans l'un des cas suivants : au moment de la néphrectomie (synchrone) ou dans le courant de l'année suivant la néphrectomie (métachrone). – Avoir subi une néphrectomie néphroprotectrice partielle ou radicale complète (et/ou une résection complète des lésions métastatiques solides et isolées chez les patients présentant un stade M1 NED) avec des marges chirurgicales négatives ≥ 28 jours avant le screening et ≤ 12 semaines avant la randomisation ; – N'avoir reçu aucun traitement systémique antérieur pour un CCR avancé ; – Avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1 ; – Ne pas présenter de tumeur (tomodensitométrie ou IRM cérébrale, thoracique, abdominale et pelvienne et scintigraphie osseuse ≤ 28 jours après randomisation) telle qu'évaluée par l'investigateur et confirmée par une revue centralisée avant la randomisation. – Fournir obligatoirement un échantillon de tissu selon les conditions suivantes : – Néphrectomie seule : échantillon de tissu provenant de la néphrectomie (requis) ; – Stade M1 NED synchrone : échantillon de tissu provenant de la néphrectomie (requis) et tissu de la métastasectomie (si disponible) ; – Stade M1 NED métachrone : échantillon de tissu provenant de la métastasectomie (requis) et échantillon de tissu de la néphrectomie (si disponible) ; – Fonction rénale définie par une créatinémie $\leq 1,5$ fois la limite normale supérieure (LNS), ou pour les patients avec une créatinémie $> 1,5 \times \text{LNS}$, ou une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min ; – Fonction hématologique définie par un taux absolu de neutrophiles $\geq 1500/\mu\text{L}$; plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$; hémoglobine ≥ 9 g/dL ou ≥ 5.6 mmol/L ; – Fonction de coagulation sanguine définie par un INR ou PT $\leq 1,5$ à moins que le patient ne reçoive un traitement anticoagulant, à condition que l'INR se situe dans la fenêtre thérapeutique prévue des anticoagulants ; – Fonction hépatique définie par une bilirubine totale $\leq 1,5 \times \text{LNS}$, ou bilirubine directe $\leq \text{ULN}$ pour les patients des taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times \text{LNS}$; alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{LNS}$.
Principaux critères de non-inclusion	– Chirurgie majeure, autre qu'une néphrectomie et/ou une résection de métastases préexistantes pour les patients M1 NED, dans les 12 semaines précédant la randomisation ;

- Patients ayant reçu traitement anticancéreux, un anticorps monoclonal, une chimiothérapie, ou un agent ou un dispositif expérimental au cours des 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude.
- Patients ayant reçu un traitement par un agent anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ou par un agent dirigé contre un autre récepteur co-inhibiteur des lymphocytes T.
- Présence d'une lésion métastatique cérébrale ou osseuse préexistante ;
- Présence d'un thrombus résiduel après néphrectomie dans la veine rénale ou la veine cave ;
- Présence d'autres maladies ou antécédents médicaux qui pourraient interférer avec la participation du patient pendant toute la durée de l'étude ;
- Diagnostic d'immunodéficience ou traitement chronique par corticostéroïdes systémiques (dose supérieure à un équivalent de 10 mg de prednisolone par jour) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1ère dose du traitement de l'étude ;
- Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 dernières années (médicaments modificateurs de la maladie, corticostéroïdes ou immunosuppresseurs).
- Les hormonothérapies substitutives (insuline, thyroxine ou corticothérapies pour insuffisance surrénalienne par exemple) ne sont pas considérées comme faisant partie de ces traitements systémiques ;
- Antécédent de greffe d'organe solide ;
- Présence d'une autre tumeur maligne connue qui progresse ou a nécessité un traitement actif il y a ≤ 3 ans. Les exceptions comprennent les cancers de stade précoce (carcinome in situ ou stade 1) traités à des fins curatives, le carcinome cutané basocellulaire, le carcinome cutané squameux, le cancer in situ du col de l'utérus, le cancer in situ de la prostate, ou le cancer in situ du sein qui a été l'objet d'un traitement potentiellement curatif ;
- Antécédent de pneumopathie inflammatoire (non infectieuse) ayant nécessité des stéroïdes ou pneumopathie inflammatoire ;
- Antécédent de tuberculose active ;
- Antécédent de dialyse ou être sous dialyse ;
- Infection évolutive nécessitant un traitement systémique ;
- Antécédent de VIH, hépatite B ou hépatite C ;
- Femme enceinte ou allaitante ou souhaitant concevoir pendant la durée de l'étude

Schéma de l'étude	Schéma de l'étude KEYNOTE-564 : Population de l'étude • Risque intermédiaire – élevé : – Tumeur pT2, N0, M0 grade de Fuhrman 4 ou à contingent sarcomatoïde – Tumeur pT3, N0, M0, tout grade de Fuhrman • Risque élevé : – Tumeur pT4, N0, M0, tout grade de Fuhrman – Tumeur pT tout stade, N+, M0, tout grade de Fuhrman • M1 sans signe de maladie (NED) après néphrectomie et résection des métastases solides et isolées au moment de la néphrectomie (synchrone) ou ≤1 an après la néphrectomie (métachrone) (exclusion des métastases osseuses et cérébrales). Critères d'éligibilité principaux • Confirmation histologique du carcinome à cellules rénales à cellules claires avec ou sans caractéristiques sarcomatoïdes • Néphrectomie partielle ou complète et métastasectomie complète, avec marges chirurgicales négatives, ≥4 semaines avant screening et ≤12 semaines avant randomisation • Pas de traitement systémique antérieur pour un RCC avancé • ECOG PS 0 ou 1 Critères de jugement • Critère de jugement clé: SSM par l'investigateur • Critère de jugement secondaire clé: SG • Autres critères de jugement secondaires: Tolérance, SSE, SSRSM, Qualité de vie Facteurs de stratification • Statut métastatique M0 vs M1 NED • Stadification du groupe M0: – ECOG PS 0 vs 1 – US vs non-US  Q3W : toutes les 3 semaines ; SSM : Survie sans maladie ; SG : Survie globale ; M1 NED : M1 sans signe de maladie, ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.
Traitements étudiés	Groupe de traitement : Les 994 patients ont été randomisés (ratio de randomisation 1:1) pour recevoir : – Groupe pembrolizumab : pembrolizumab, 200mg, en IV, toutes les 3 semaines, pendant 17 cycles (12 mois) – Groupe placebo : placebo, en IV, toutes les 3 semaines, pendant 17 cycles (12 mois). Durée du traitement : La durée de traitement par pembrolizumab et par placebo était limitée à 17 cycles. Les traitements étaient administrés jusqu'à progression de la maladie (confirmée en aveugle par un Comité de Revue Indépendant [CRI]), la survenue d'un d'évènements indésirables inacceptables, une maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, l'arrêt de l'étude sur décision de l'investigateur, la survenue d'une grossesse (ou un test de grossesse positif), la non-observance du traitement ou des exigences procédurales, des raisons administratives nécessitant l'arrêt du traitement, au retrait du consentement ou à la fin des 17 cycles de pembrolizumab (soit environ 1 an).
Critère de jugement principal	Survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la randomisation et la première récurrence locale documentée, ou l'apparition d'une ou plusieurs métastases à distance du cancer du rein, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon la première occurrence. Elle doit être déterminée en fonction des critères cliniques, pathologiques et radiographiques décrits dans le protocole. Une preuve radiographique de la récurrence de la maladie est requise, tandis que la confirmation de cette récurrence par biopsie ou cytologie est fortement encouragée. La date de récurrence de la maladie doit être la date de la première imagerie radiographique avec preuve de récurrence de la maladie, même si d'autres examens (ex : imagerie répétée, biopsie ou cytologie) ont été effectués ultérieurement.
Critères de jugement secondaires	Critère de jugement secondaire hiérarchisé Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

	Les patients sans décès documenté au moment de l'analyse finale sont censurés à la date du dernier suivi. Critères de jugement secondaires non hiérarchisés – Survie sans événement (SSE) définie comme le délai entre la randomisation et la première récurrence locale documentée ou l'apparition d'une ou plusieurs métastases à distance du cancer du rein, évaluée par un CRI, chez les patients qui étaient considérés comme M0/M1 NED à l'inclusion selon le CRI ; ou la progression de la maladie chez les patients qui, selon le CRI, étaient considérés comme M1 à l'inclusion, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon la première occurrence, – Survie sans récurrence spécifique de la maladie 1 (SSRSM1) définie comme le délai entre la randomisation et la première récurrence locale documentée du CCR évaluée par l'investigateur, – Survie sans récurrence spécifique de la maladie 2 (SSRSM2) définie comme le délai entre la randomisation et la première récurrence locale documentée avec lésion viscérale du CCR ou l'apparition de métastase(s) à distance du cancer du rein avec lésion viscérale, évaluée par l'investigateur, selon la première occurrence. – Tolérance – Qualité de vie évaluée selon les scores FCSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms) et EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life Questionnaire).
Taille de l'échantillon	Au total, avec un taux annuel d'abandon de 2% pour la SSM et de 1% pour la SG, environ 990 patients devaient être randomisés pour atteindre les objectifs de l'étude pour obtenir un HR de 0,67 avec une puissance de 95% et un risque alpha unilatéral de 2,5%.
Méthode d'analyse des résultats	Populations d'analyse : Les analyses principales d'efficacité ont été interprétées selon le principe de l'intention de traiter (analyse ITT), définie par l'analyse de l'ensemble des patientes randomisées (selon le traitement attribué à la randomisation). Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population APaT (All Participants-as-Treated) définie par l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysées selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude. Les analyses de qualité de vie ont été conduites sur la population FAS (Full Analysis Set) définie par l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant complété au moins une évaluation de qualité de vie. Méthode d'analyse des critères de jugement : Les hypothèses de différence entre les traitements pour la SSM et la SG étaient estimées par un test de log-rank stratifié (selon les facteurs de stratification de la randomisation). L'estimation des risques relatifs était effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox. Les taux d'événements étaient estimés dans chaque groupe de traitement en fonction du temps selon la méthode de Kaplan-Meier.

Règles de censures :

Situation	Analyse principale	Analyse de sensibilité
Pas de récurrence ni de décès ; pas d'initiation de nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie	Censuré à la dernière évaluation de la maladie
Pas de récurrence ni de décès ; initiation d'un nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie	Censurés à la dernière évaluation de la maladie avant l'initiation du nouveau traitement anticancéreux
Récurrence ou décès documenté après ≤ 1 évaluation manquante de la maladie et avant un nouveau traitement anticancéreux, le cas échéant	Événement à la date de récurrence documentée ou de décès	Événement à la date de récurrence documentée ou de décès
Récurrence ou décès documenté immédiatement après ≥ 2 évaluations consécutives manquantes, ou après un nouveau traitement anticancéreux, le cas échéant	Événement à la date de récurrence documentée ou de décès	Censuré à la dernière évaluation de la maladie avant la première date des ≥ 2 évaluations consécutives manquantes de la maladie et le nouveau traitement anticancéreux, le cas échéant

Pour l'évaluation de la SG, les participants sans décès documenté au moment de l'analyse finale étaient censurés à la date du dernier suivi.

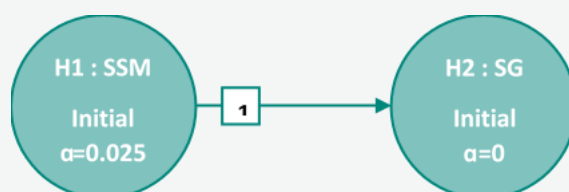
Analyse statistique :

Gestion de la multiplicité des tests

L'essai utilisait la méthode de Maurer et Bretz (2013) pour fournir un contrôle strict de la multiplicité des hypothèses multiples ainsi que des analyses intermédiaires.

Une méthode séquentielle a été utilisée pour ajuster les analyses intermédiaires et finale contrôlée à un seuil unilatéral de 0,025.

La stratégie d'allocation et de réallocation du risque alpha aux autres hypothèses selon la séquence de test est décrite dans la figure ci-dessous :



Analyses intermédiaires :

3 analyses intermédiaires (AI) ont été planifiées pour l'étude (une analyse intermédiaire de SSM et 3 de SG) :

Analyse	Critère de jugement	Moment de l'analyse	Objectif de l'analyse
AI1	SSM	Inclusion terminée et au moins 265 événements de SSM selon l'évaluation de l'investigateur et un minimum de 12 mois de suivi (délai	Analyse intermédiaire de la SSM
	SG		Analyse intermédiaire de la SG

			entre la randomisation du dernier patient et l'AI1). Période de randomisation : 30 juin 2017 au 20 septembre 2019.	
	AI2	SSM SG	332 événements de SSM ; si la SSM est rejetée avant l'AI2, 132 événements de SG sont attendus	Analyse finale de la SSM Analyse intermédiaire de la SG
	AI3	SG	172 événements de SG attendus	Analyse intermédiaire de la SG
	AF	SG	200 événements de SG attendus	Analyse finale de la SG
	Les résultats des AI étaient revus par un « external data monitoring committee » (eDMC) avec possibilité d'arrêt précoce de l'étude pour raison d'efficacité ou de futilité.			
Principaux amendements au protocole	Le protocole initial a fait l'objet de 4 amendements qui ont tous eu lieu avant la date de gel de la 1ère AI. Amendement n°1 au protocole (9 novembre 2017) Lors de la mise en œuvre du protocole approuvé le 24-FEB-2017, l'inclusion des patients M1 NED ≤1 an avec des lésions métastatiques métachrones a été supprimée par inadvertance. Celle-ci a été ajoutée par cet amendement car l'intention initiale était de les inclure. Amendement n°2 au protocole (4 septembre 2019) En raison de l'extension du recrutement de l'étude de 18 mois à 25 mois, la durée minimale de suivi n'était pas suffisante si l'AI1 était réalisée sur la base du nombre initialement attendu d'événements de SSM prévu 3 mois après le dernier patient randomisé. Ainsi, l'AI2 a été réorganisée en AI1 pour laquelle l'analyse était réalisée avec 80% des événements de SSM accumulés. Cela représentait un suivi minimum de 12 mois environ après la fin de l'inclusion. Amendement n°3 au protocole (11 mai 2020) Changement du calendrier de l'AI1 et du nombre total d'événements attendus pour l'analyse finale de la SSM par l'investigateur (AI2). Ajout d'un critère secondaire pour comparer la SSE évaluée par examen radiologique par un CRI en aveugle. Amendement n°4 au protocole (13 octobre 2020) Mise à jour des règles de censure et suppression de la collecte d'échantillons pour PK/ADA.			

Résultats :

Les résultats présentés correspondent à ceux de la 1ère analyse intermédiaire (AI1) prévue au protocole à la date de gel du 14 décembre 2020, correspondant à une durée médiane de suivi de 24,0 mois (min-max. : 2,5 - 41,5 mois) dans le groupe pembrolizumab et de 23,8 mois (min-max. : 3,5 - 41,4 mois) dans le groupe placebo.

Suite à la demande de l'EMA, des données avec 6 mois supplémentaires de suivi (date de gel du 14 juin 2021) correspondant à une durée médiane de suivi de 29,9 mois (min-max : 2,5 - 47,5 mois) dans le groupe pembrolizumab et de 29,2 mois (min-max. : 3,5 - 47,4 mois) dans le groupe placebo ont été versées au dossier d'AMM et sont également présentées.

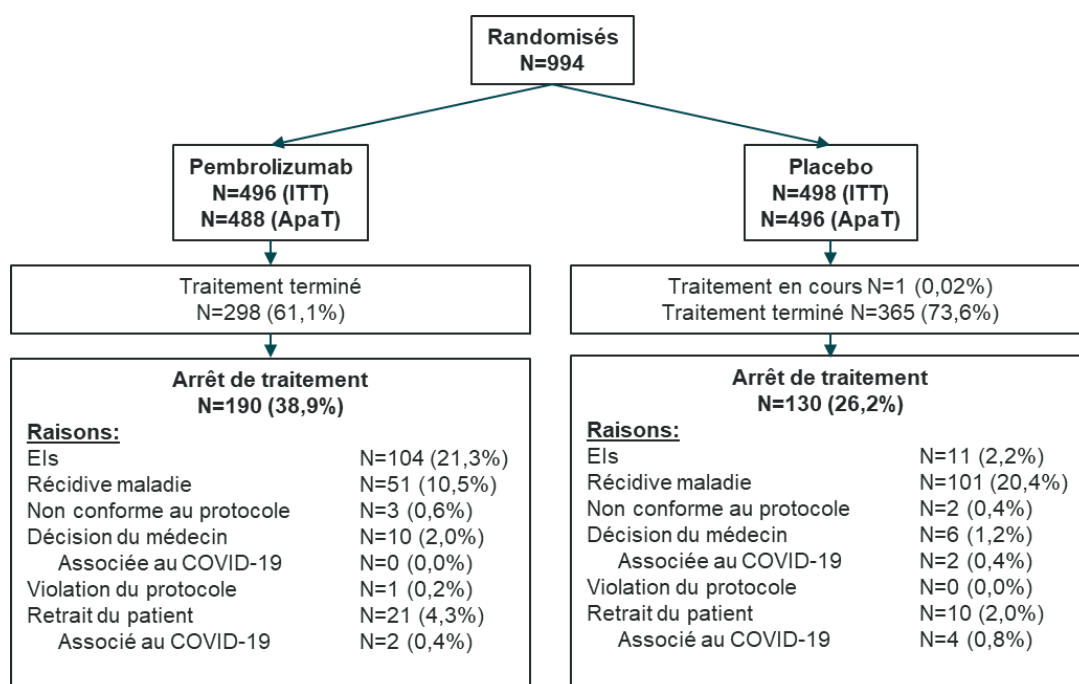
→ Effectifs

Au total, 994 patients ont été randomisés du 30 juin 2017 au 20 septembre 2019, selon un ratio 1 :1 à un traitement de l'étude et constituaient la population ITT :

- 496 patients dans le groupe pembrolizumab ;
- 498 patients dans le groupe placebo.

A la date de gel de la base de l'AI1, 190 (38,9%) patients du groupe pembrolizumab ont arrêté le traitement et 130 (26,2%) du groupe placebo. La raison la plus fréquente d'arrêts de traitement était les effets indésirables dans le groupe pembrolizumab [104 patients (21,3%)] et la récurrence de la maladie dans le groupe placebo [101 patients (20,4%)].

Disposition des patients (Date de gel : 14 décembre 2020) – Etude KEYNOTE-564



Els : Evénements indésirables ; ITT : Intention de traiter ; ApaT : Tous les sujets tels que traités

→ Déviations au protocole

Des déviations importantes au protocole ont été reportées chez 31 patients du groupe pembrolizumab et 21 du groupe placebo. La majorité des déviations majeures au protocole étaient liées à l'intervention dans l'étude :

- 7 patients ont reçu une dose incorrecte de traitement (5 dans le groupe pembrolizumab et 2 dans le groupe placebo) ;
- 14 patients du groupe pembrolizumab ont reçu un traitement qui ne suivait pas les instructions de la pharmacie (1 déviation due à la conservation du produit, 7 à la manipulation, 6 à la préparation mais aucune à l'administration).

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE-564

Caractéristiques des patients, n (%)	Pembrolizumab (N=496)	Placebo (N=498)	Total (N=994)
Age (ans)			
Médian (min-max.)	60 (27 – 81)	60 (25 – 84)	60 (25 - 84)
≥ 65 ans, n (%)	158 (31,9)	172 (34,5)	330 (33,2)
Sexe, n (%)			
Homme	347 (70,0)	359 (72,1)	706 (71,0)
Ethnie, n (%)			
Caucasien	372 (75,0)	377 (75,7)	749 (75,4)
Non-caucasien	124 (25,0)	121 (24,3)	245 (24,6)
Région géographique, n (%)			
US	114 (23,0)	117 (23,5)	231 (23,2)
Non-US	382 (77,0)	381 (76,5)	763 (76,8)
Statut ECOG, n (%)			
0	421 (84,9)	426 (85,5)	847 (85,2)
1	75 (15,1)	72 (14,5)	147 (14,8)
Type de néphrectomie, n (%)			
Partielle	37 (7,5)	38 (7,6)	75 (7,5)
Radicale	459 (92,5)	460 (92,4)	919 (92,5)
Statut PD-L1, n (%)			
CPS<1	124 (25,0)	113 (22,7)	237 (23,8)
CPS≥1	365 (73,6)	383 (76,9)	748 (75,3)
Manquante	7 (1,4)	2 (0,4)	9 (0,9)
Tumeur primitive, n (%)			
T1	11 (2,2)	15 (3,0)	26 (2,6)
T2	27 (5,4)	33 (6,6)	60 (6,0)
T3	444 (89,5)	437 (87,8)	881 (88,6)
T4	14 (2,8)	13 (2,6)	27 (2,7)
Grade de la tumeur, n (%)			
1	19 (3,8)	16 (3,2)	35 (3,5)
2	153 (30,8)	150 (30,1)	303 (30,5)
3	219 (44,2)	213 (42,8)	432 (43,5)
4	103 (20,8)	119 (23,9)	222 (22,3)
Manquante	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)

CCR sarcomatoïde, n (%)			
Présence	52 (10,5)	59 (11,8)	111 (11,2)
Absence	417 (84,1)	415 (83,3)	832 (83,7)
Inconnu	27 (5,4)	24 (4,8)	51 (5,1)
Stade des ganglions lymphatiques, n (%)			
N0	465 (93,8)	467 (93,8)	932 (93,8)
N1	31 (6,2)	31 (6,2)	62 (6,2)
Stade métastatique, n (%)			
M0	467 (94,2)	469 (94,2)	936 (94,2)
M1 NED	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)
Catégorie de risque, n (%)			
M0-intermédiaire-élevé	422 (85,1)	433 (86,9)	855 (86,0)
M0-élevé	40 (8,1)	36 (7,2)	76 (7,6)
M0-autres	5 (1,0)	0 (0,0)	5 (0,5)
M1 NED	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)

➔ **Critère de jugement principal : survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur dans la population ITT**

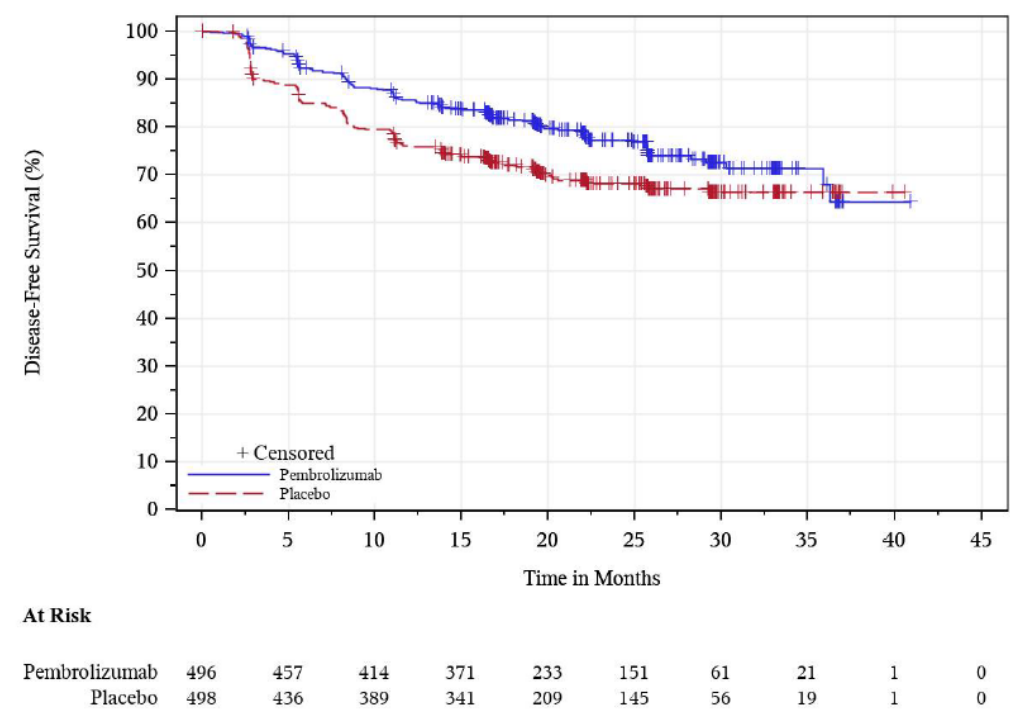
A la date de gel de base de l'AI1 (14 décembre 2020), 260 événements de SSM ont été observés (109 dans le bras pembrolizumab et 151 dans le bras placebo) soit 78% des événements prévus pour l'analyse finale.

La supériorité du pembrolizumab a été démontrée par rapport au placebo sur la **SSM (HR = 0,68 (IC_{95%} : [0,53 - 0,87]) ; p=0,0010, inférieur au seuil prédéfini de 0,0114 pour la significativité statistique)**. Le pourcentage d'événement sur ce critère a été de 22,0% versus 30,3%, soit une différence de 8,3 points en faveur du groupe pembrolizumab.

Compte tenu de la supériorité du pembrolizumab sur le critère de jugement principal, cette AI1 est considérée comme l'analyse principale de la SSM conformément au plan d'analyse statistique.

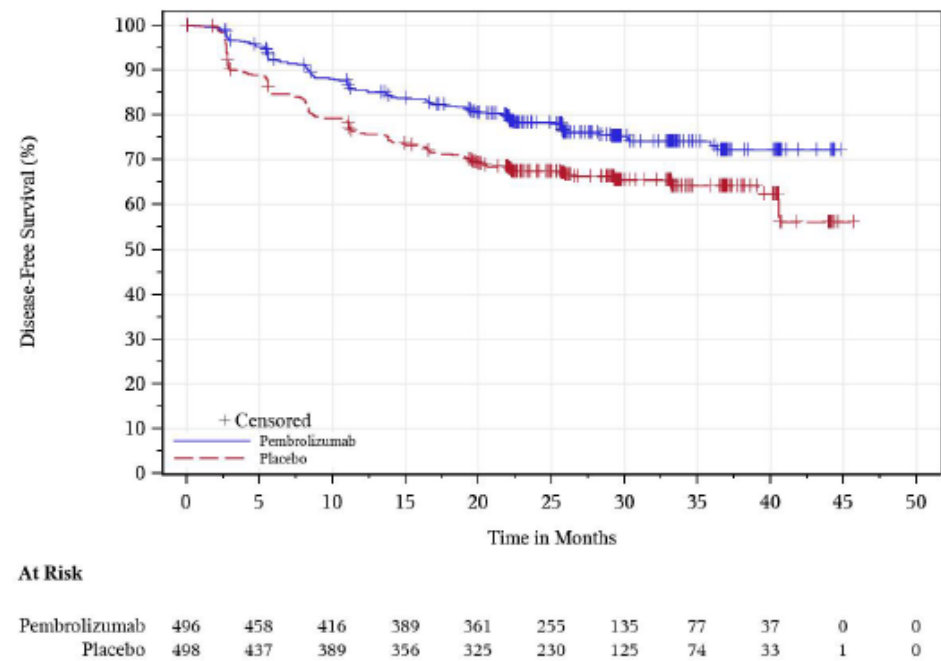
La médiane de SSM n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Représentation Kaplan Meier de la SSM évaluée par l'investigateur (Population ITT – Étude KEYNOTE-564 A11 (gel de base du 14 décembre 2020)).



Avec un suivi supplémentaire de 6 mois (gel du 14 juin 2021) l'analyse a suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale (**HR = 0,63, IC95% : [0,50 - 0,80]**).

Analyse de suivi de la Survie sans maladie (SSM) (gel de base du 14 juin 2021)



→ Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale (SG) évaluée par l'investigateur

La supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo ayant été démontrée sur la SSM, l'hypothèse de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo pouvait être testée pour la SG conformément au plan d'analyses statistiques.

Lors de l'A11, la supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo n'a pas été démontrée ($p=NS$). Les données n'étaient pas encore suffisamment matures pour l'évaluation du critère de la survie globale, avec seulement 26% ($n=51/200$) des événements nécessaires pour l'analyse finale de la survie globale observés (18 dans le bras pembrolizumab et 33 dans le bras placebo pour $n=94$ décès attendus à cette étape).

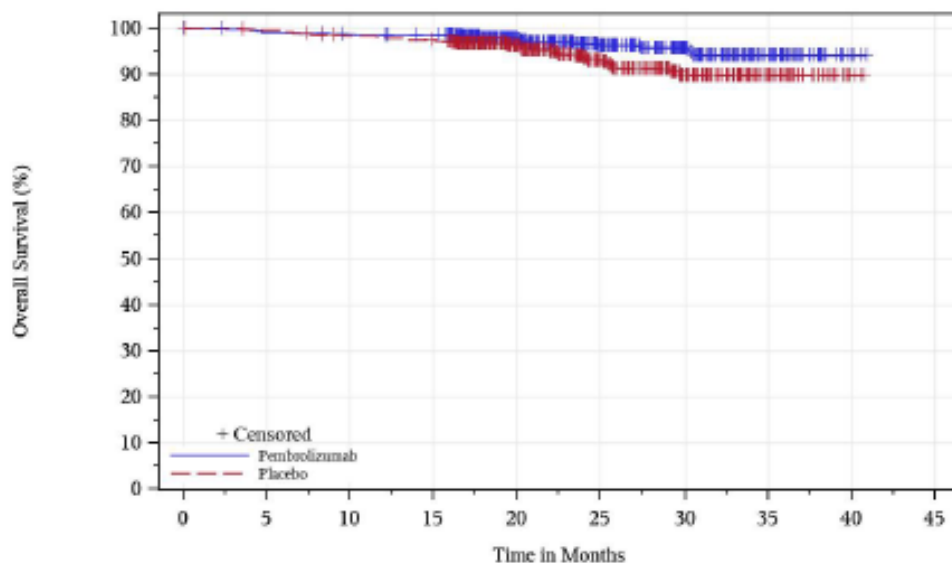
La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Avec un suivi supplémentaire de 6 mois (gel du 14 juin 2021), 5 et 10 événements supplémentaires ont été rapportés dans les bras pembrolizumab et placebo respectivement. Lors de cette analyse, le nombre d'événements de SG était de 66 (pour 132 attendus à cette étape) et 33% des événements prévus pour l'analyse finale.

La médiane de SG n'était toujours pas atteinte dans aucun des deux groupes.

Les courbes de Kaplan-Meier de SG se séparaient à 24 mois sans différence statistiquement significative.¹³

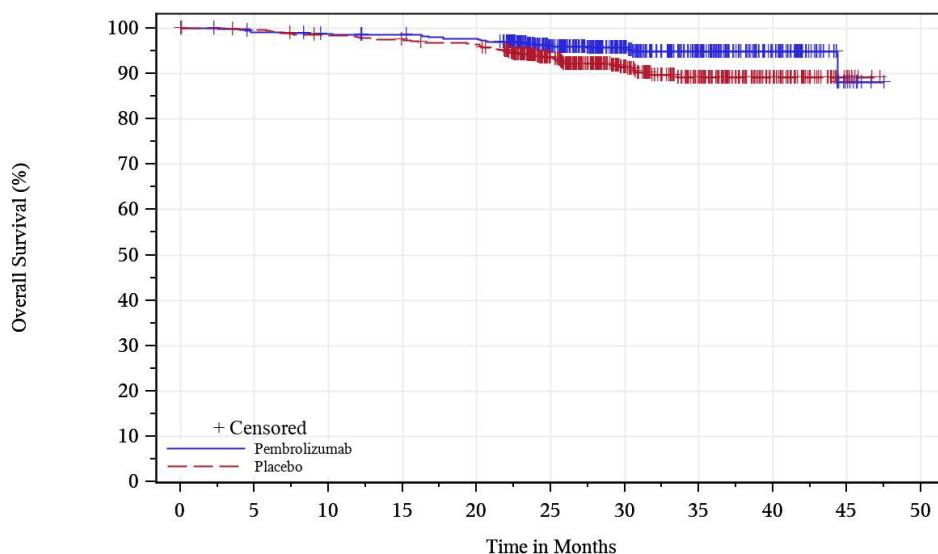
Représentation Kaplan Meier des courbes de SG évaluée par l'investigateur (Population ITT – Date de gel : 14 décembre 2020) – Étude KEYNOTE-564 : A11



At Risk

Pembrolizumab	496	490	486	482	338	215	124	51	3	0
Placebo	498	494	485	480	336	209	117	48	3	0

¹³ $P=0,0164037$ pour un seuil de significativité de 9.3×10^{-6}



At Risk

Pembrolizumab	496	489	485	482	477	360	231	146	63	8	0
Placebo	498	494	486	481	474	352	219	138	61	9	0

➔ Autres critères de jugement secondaires

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.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoire (analyse non hiérarchisée) à l'aide de 3 questionnaires, dont un spécifique au cancer du rein : le FKSI-DRS, l'EORTC QLQ-C30 et l'EQ-5D-5L.

Du fait de leur caractère exploratoire, sans gestion de la multiplicité des tests, aucune conclusion ne peut être tirée sur ces critères.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

L'incidence des événements indésirables (EI) tous grades confondus était comparable entre les 2 groupes de traitement. (96,3% dans le groupe pembrolizumab et 91,3% dans le groupe placebo).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$ des patients) étaient les suivants :

- Dans le groupe pembrolizumab : la fatigue (29,7%), la diarrhée (26,6%), le prurit (22,7%), l'arthralgie (22,1%), l'hypothyroïdie (21,1%), et l'éruption cutanée (20,1%) ;
- Dans le groupe placebo : la fatigue (24,2%), et la diarrhée (22,6%).

→ EI de grade 3-5 :

Les EI de grade 3 à 5 les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 2\%$ des patients) étaient l'hypertension (comparable dans les 2 groupes : 2,9% vs. 2,6%) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (plus élevée dans le groupe pembrolizumab : 2,3% vs. 0,2%).

→ EIG :

L'incidence des EIG était plus élevée dans le groupe pembrolizumab comparée au groupe placebo (20,7% vs. 11,5%).

Les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 1\%$ des patients) dans le groupe pembrolizumab étaient les suivants : lésion rénale aiguë (1,2% vs. 0%), insuffisance surrénalienne (1,2% vs. 0%), pneumonie (1,2% vs. 0,2%), colite (1,2% vs. 0,2%) et diabète acido-cétosique (1,0% vs. 0%).

→ Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement :

Le nombre de patients ayant arrêté les traitements de l'étude en raison d'un EI était plus élevé dans le groupe pembrolizumab (21,1% vs 2,2%).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$ des patients) conduisant à l'arrêt du pembrolizumab (liés ou non au traitement) étaient l'augmentation des ALAT (1,6% et 1,6%), l'insuffisance surrénalienne (1,0% et 1,2%) et la colite (1,0% et 1,0%).

→ Décès :

Deux décès dus à un EI ont été rapportés dans le groupe pembrolizumab (pneumonie et défaillance multi-organes) et 1 dans le groupe placebo (hémorragie intracrânienne) mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

De plus, deux décès ont été dus au COVID-19, un dans chaque groupe ; ils n'ont pas été rapportés comme des EI en raison de leur date de survenue (>90 jours après la dernière dose de traitement), ni comme des EI liés au traitement de l'étude.

→ Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) du pembrolizumab :

Les EIIP du pembrolizumab étaient rapportés chez 35,7% des patients du groupe pembrolizumab et 6,9% des patients du groupe placebo.

Dans le groupe pembrolizumab :

- les EIIP du pembrolizumab les plus fréquemment rapportés (incidence $> 2\%$ des patients) étaient les suivants : hypothyroïdie (21,1%) et hyperthyroïdie (12,7%).
- les EIIP du pembrolizumab de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés étaient les réactions cutanées sévères (1,6%), le diabète de type 1 (1,8%) et l'insuffisance surrénalienne (1,2%).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

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

KEYTRUDA (pembrolizumab) fait l'objet d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) dans le cadre de la procédure d'AMM européenne. La version en vigueur du PGR européen est la suivante : version 37.0 en date du 18 mai 2022.

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique, dont : – Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, – Colite d'origine immunologique, – Hépatite d'origine immunologique, – Néphrite d'origine immunologique, – Endocrinopathies d'origine immunologique
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 PSUR

L'évaluation du PSUR de KEYTRUDA (pembrolizumab) couvrant la période du 4 septembre 2020 au 3 septembre 2021 a donné lieu à une opinion positive du CHMP le 22 avril 2022.

7.3.4 RCP

« Résumé du profil de sécurité :

Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables »). Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 19 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. [...] »

7.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-564, première étude de phase III, randomisée, comparative, en double-aveugle, à démontrer la supériorité de pembrolizumab en monothérapie adjuvante en termes de survie sans maladie par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de CCR à risque accru de récurrence post néphrectomie ou après néphrectomie et résection des lésions métastatiques.

➔ Efficacité

La procédure d'analyse hiérarchique avec contrôle du risque alpha a permis de montrer que KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte un bénéfice clinique pertinent dans la population globale de l'étude KEYNOTE-564 versus placebo, en termes de Survie sans maladie (SSM), critère de jugement principal, avec une réduction statistiquement significative de 32% du risque de récurrence ou de décès à IAI1 (HR = 0,68 (IC95% [0,53 - 0,87] ; p=0,0010, inférieur au seuil prédéfini de 0,0114 pour la

significativité. Le pourcentage d'événement sur ce critère a été de 22% versus 30,3%, soit une différence de 8,3 points en faveur du groupe pembrolizumab.

Lors de l'AI1, les données n'étaient pas matures pour l'évaluation de la survie globale, avec 26% (n=51/200) des événements prévus pour l'analyse finale de la survie globale observés. Il en est de même en AI2 avec 6 mois supplémentaires de suivi (33% des événements prévus pour l'analyse finale de la survie globale). La supériorité du pembrolizumab versus placebo n'a pas pu être démontrée sur ce critère.

→ Qualité de vie

Les résultats de qualité de vie de l'étude KEYNOTE-564 sont de nature exploratoire.

→ Tolérance

Les résultats de l'étude KEYNOTE-564 ont montré une incidence d'EI de grades ≥ 3 (32,2% vs. 17,7%), d'EIG (20,7% vs. 11,5%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (21,1% vs. 2,2%) plus élevée dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo.

→ Discussion

- Les résultats basés sur un essai comparatif de phase III, randomisée, comparative, en double-aveugle, ont démontré la supériorité de pembrolizumab en monothérapie comme traitement adjuvant dans le carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques en termes de survie sans maladie (critère de jugement principal) par rapport au placebo.
- Le critère de jugement principal (survie sans maladie), est un critère de jugement cliniquement pertinent dans ce contexte mais néanmoins intermédiaire.
- Il n'y a pas eu de démonstration de supériorité sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Les données en survie globale sont immatures.
- Cette étude a inclus uniquement des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (correspondant à 80% des carcinomes à cellules rénales). Aucune donnée n'est disponible dans les autres sous-types histologiques (l'indication de l'AMM est plus large que la population évaluée dans l'étude).
- L'essai a inclus une population à haut risque de rechute mais néanmoins hétérogène (pT2 grade4 OU pT3-4 OU N+ OU M+ opéré). Par ailleurs, les patients métastatiques pouvaient être inclus si les métastases pouvaient être complètement réséquées dans l'un des cas suivants : au moment de la néphrectomie (synchrone) ou dans le courant de l'année suivant la néphrectomie (métachrone).

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

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical non couvert.

7.5 Programme d'études

Il existe de nombreuses études évaluant KEYTRUDA (pembrolizumab), seul ou en association à un autre traitement, en cours dans différents organes. Aucun nouveau dosage, aucune autre forme ou présentation du KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est attendue.

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

Le laboratoire ne mentionne pas dans son dossier d'études en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

8.1 Place dans la stratégie thérapeutique

Jusqu'à la prise en compte des résultats de l'étude KN-564, la stratégie thérapeutique du carcinome à cellules rénales localisé reposait en première intention sur une néphrectomie, suivie d'une surveillance active^{3,6,9}. Elle vise à prévenir le risque d'évolution vers une maladie avancée qui engage le pronostic vital à court terme et altère significativement le parcours de vie et de soins du patient, ainsi que sa qualité de vie.

Les recommandations européennes^{14,15,16}, et françaises¹⁷ mises à jour suite à la publication de l'étude KEYNOTE-564, intègrent KEYTRUDA (pembrolizumab) comme un traitement adjuvant devant être considéré pour les patients atteints de CCR à risque intermédiaire et élevé de récurrence après néphrectomie.

8.2 Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant à ce jour des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Dans le carcinome rénal à cellules claires :

- ➔ Le carcinome rénal est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative à l'égard de la récurrence.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il n'existe pas de traitement médicamenteux préconisé à ce stade de la prise en charge.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention dans le cadre d'une thérapeutique adjuvante à la chirurgie.

¹⁴ Powles, T. and clinicalguidelines@esmo.org, *Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2021. **32**(3): p. 422-423.

¹⁵ Bedke, J., et al., *2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol, 2021.

¹⁶ NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.

¹⁷ Bigot, P. et al., *Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie – actualisation 2022–2024 : prise en charge du cancer du rein*. Prog Urol, 2022. **32** : p. 1195-1274

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical non couvert ;
- de la réponse au besoin identifiée ;
- un impact supplémentaire démontré en survie sans maladie ;
- un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
- l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie n'a pas été étudié.

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.

9.1.2 Dans le carcinome rénal non à cellules claires (chromophile et tubulo-papillaire)

Compte tenu de l'absence de données dans ces sous-types histologiques, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) est : insuffisant.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

→ Dans le carcinome rénal à cellules claires :

Compte tenu :

- d'une démonstration de supériorité du pembrolizumab versus placebo sur le critère principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 (IC95% : [0,53 - 0,87]), p=0,0010 ;
- de l'absence de démonstration de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo en termes de survie globale (p=NS) et des données immatures à ce jour ;
- d'un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,2% versus 17,7%) et des événements indésirables graves (20,7% versus 11,5%) ;
- d'une absence d'impact démontrée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

→ Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires :

Sans objet

9.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette extension d'indication est représentée par l'ensemble des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Pour la présente indication, en faisant l'hypothèse que la prise en charge dans cette indication est stable, le nombre de patients peut être approché à l'aide de données de fournies par le laboratoire.

Seuls les séjours comportant une néphrectomie pour une affection tumorale, sont des séjours d'intérêts, soit les séjours classés dans le Groupe Homogène de Malades (GHM) 11C02 « Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale ».

En 2019, selon les données de ScanSanté, 18 391 séjours ont été classés dans le GHM 11C02 « Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale ».

Le GHM 11C02 n'étant pas spécifique aux interventions sur le rein (i.e. il comprend les interventions sur les uretères et les chirurgies majeures de la vessie), une sélection des actes CCAM de néphrectomie au sein de ce GHM a été réalisée par un groupe d'experts afin d'extraire les actes pertinents pour l'indication. Elle a permis d'exclure les actes de néphrectomie non réalisés pour un carcinome à cellules rénales. Ainsi, parmi les 18 391 séjours classés dans le GHM 11C02, **10 633 séjours comportaient au moins un des actes CCAM spécifique à un carcinome rénal (selon avis d'experts).**

Estimation de la proportion de patients atteints d'un CCR présentant un risque accru de récurrence post-néphrectomie (risque intermédiaire-élevé et élevé).

La base RECUR¹⁰⁶, base de données européenne multicentriques (15 centres dans 10 pays dont la France) qui recense les caractéristiques des patients et la survie des personnes traitées pour un CCR non métastatique ayant subi une chirurgie entre 2006 et 2011, a été utilisée pour documenter cette proportion de patients à risque accru de récurrence. Sur les 3 024 inclus dans cette base, 609 patients ont été identifiés comme éligibles à l'inclusion dans l'essai KEYNOTE-564, soit 20% des patients présentant un risque accru de récurrence.

En appliquant ce taux au nombre de néphrectomies pour une indication tumorale retrouvé en 2019, il s'agit alors de 2 130 patients par an concernés.

Dans la mesure où on estime qu'au sein des CCR, le carcinome à cellules claires est prédominant à 80%, il est possible d'estimer la population cible (approchée par la population rejointe) à environ 1700 patients par an.

Au total, la population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques, est estimée à environ 1 700 patients par an.

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 juillet 2022. Date d'examen : 4 janvier 2023. Date d'adoption : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (association A.R.Tu.R)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à 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) ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 bévacizumab 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. PGR (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 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

11. Annexe

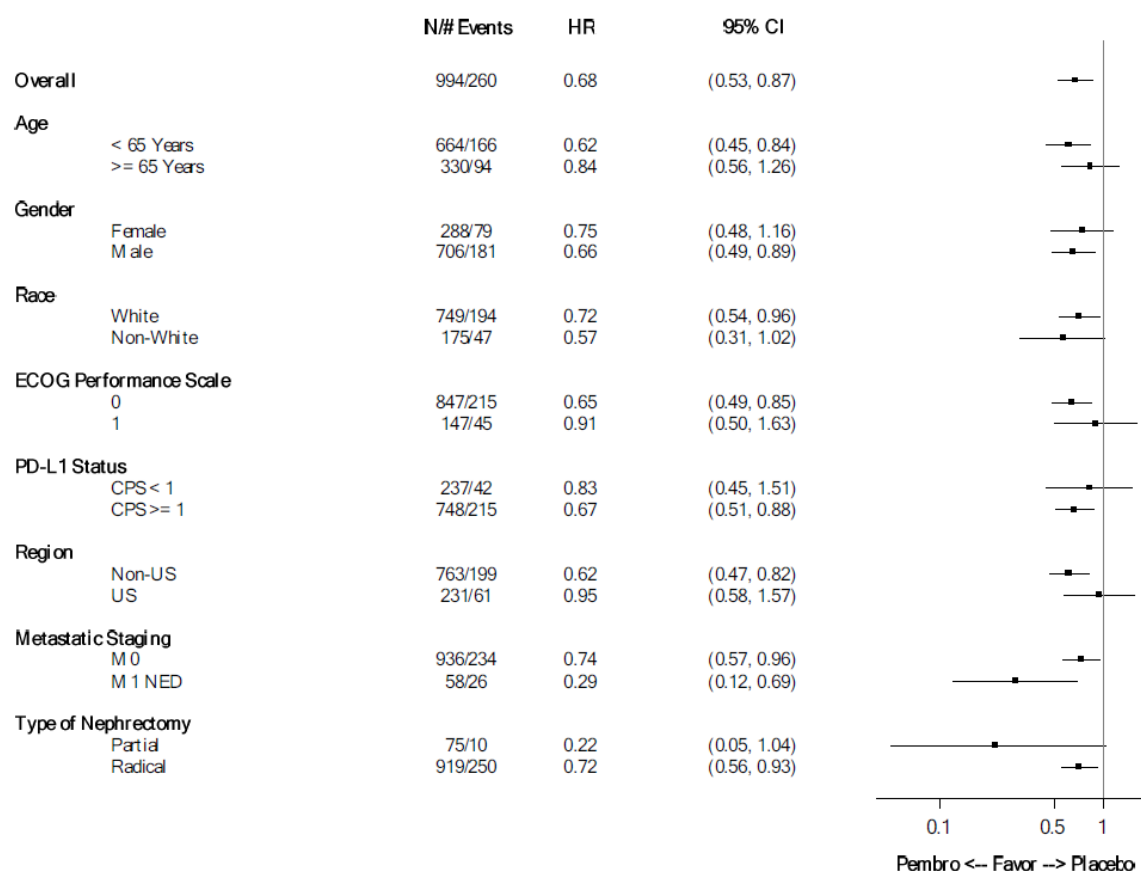
Puissance des tests :

Hypothèses	Nombre d'événements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral
Survie sans maladie	~265 événements (80%) de SSM au moment de l'AI1 ~332 événements de SSM au moment de l'analyse finale de la SSM	95%	HR : 0,67 Seuil α unilatéral = 0,025
Survie globale	~94 décès (47%) au moment de l'AI1	79%	HR : 0,67 Seuil α unilatéral = 0,025
	~132 décès (66%) au moment de l'AI2		
	~172 décès (86%) au moment de l'AI3		
	~200 décès au moment de l'analyse finale de la SG		

Analyse en sous-groupes de la SSM :

Les résultats des analyses en sous-groupes de SSM étant exploratoires, ils ne sont présentés qu'à titre informatif. Le bénéfice de pembrolizumab sur la SSM par rapport au placebo était cohérent dans l'ensemble des principaux sous-groupes.

Analyse en sous-groupe de la SSM évaluée par l'investigateur (Population ITT – Date de gel: 14 décembre 2020) – Etude KEYNOTE-564



KEYTRUDA 25 mg/ml, 18 janvier 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr