

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 11 septembre 2024

- Maladie : Cancer du rein en adjuvant
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable au maintien du remboursement uniquement dans l'indication suivante « en monothérapie 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 »

et avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

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.
Service médical rendu (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.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Dans le carcinome rénal à cellules claires : Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : – d'une démonstration de supériorité du pembrolizumab versus placebo sur le critère de jugement principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 IC_{95%} : [0,53 - 0,87], p=0,0010 ; – d'une démonstration de supériorité du pembrolizumab versus placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé, survie globale, avec lors de la 3ème analyse intermédiaire un HR = 0,62 IC_{95%} : [0,44 - 0,87], p=0,0024 ;

- d'un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,0 % et 17,7 % dans le groupe placebo) et des événements indésirables graves (20,7 % et 11,5 %) ;
- d'une absence d'un gain démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

la Commission considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en monothérapie 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.

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

Sans objet.

Population cible	La population cible est estimée à environ 1700 patients par an .
Demande de données et recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	7
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 18 janvier 2023)	8
3.2.2	Synthèse des nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	8
3.3	Profil de tolérance	9
3.4	Données d'utilisation	11
3.5	Modification du parcours de soins	11
3.6	Programme d'études	11
4.	Discussion	11
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	12
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	12
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	12
5.3	Service Médical Rendu	13
5.3.1	Dans le carcinome rénal à cellules claires	13
5.3.2	Dans le carcinome rénal à histologie différentes des cellules claires (chromophile et tubulo-papillaire)	13
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.5	Population cible	14
5.6	Demande de données	14
5.7	Autres recommandations de la Commission	15

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 – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Dans son avis du 18/01/2023¹, la Commission de la Transparence a octroyé à KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge uniquement dans le traitement 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 Il est à noter que la HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce post-AMM à KEYTRUDA (pembrolizumab) le 30 novembre 2023² dans l'indication susmentionnée faisant l'objet de la présente évaluation. Le laboratoire sollicite une réévaluation de l'ASMR et de l'ISP qui fait l'objet de ce présent avis.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : 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. » Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : La demande de réévaluation concerne uniquement « KEYTRUDA en monothérapie 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. »
DCI (code ATC)	pembrolizumab (code ATC : L01FF02)
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MSD France (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015 Date des rectificatifs et teneur : 24/01/2022 dans l'indication « 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. » Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH)

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 18 janvier 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Carcinome à cellule rénale \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/KEYTRUDA-pembrolizumab-Carcinome-a-cellule-renale)

² HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision Collège relatifs à la demande d'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 30 novembre 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Carcinome à cellule rénale \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence-et-decision-collège/KEYTRUDA-pembrolizumab-Carcinome-a-cellule-renale)

	– 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)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de KEYTRUDA (pembrolizumab) chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent anti néoplasique.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'un agent anti-PD-1/PD-L1.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe : KEYTRUDA (pembrolizumab) est pris en charge dans le périmètre superposable à l'indication AMM en Allemagne, en Belgique et au Royaume-Uni, dans un périmètre restreint en Italie et en Espagne. Une demande est en cours aux Pays-Bas. Aux Etats-Unis, KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué dans un périmètre superposable à l'indication de l'AMM : "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."
Autres indications de l'AMM	KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le lymphome de Hodgkin classique (LHc), le carcinome urothélial, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC), le carcinome à cellules rénales (CCR), le cancer colorectal, le cancer de l'œsophage, le cancer de l'estomac, le cancer des voies biliaires, le cancer de l'intestin, le cancer du sein, le cancer de l'endomètre, le cancer du col de l'utérus. Se référer au RCP pour le libellé d'indication de l'AMM.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée par la demande de réévaluation « KEYTRUDA en monothérapie 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV) (Avis du 18/01/2023¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 11 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du rein est une maladie hétérogène avec une prédominance de carcinome à cellules rénales (CCR)³ qui représente 80% des cancers du rein⁴. Au sein des CCR, on distingue 3 grands sous-types histologiques : le carcinome à cellules claires, prédominant (environ 80% des cas), le carcinome tubulo-papillaire et le carcinome chromophile⁴.

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 anatomo-pathologique de la pièce opératoire⁶. Une biopsie percutanée peut également être effectuée dans les situations où ses résultats influenceront la décision thérapeutique⁶.

Dans le cancer du rein localisé ou localement avancé, les principaux facteurs de mauvais pronostic sont la taille de la tumeur, les grades nucléaires de Fuhrman/ISUP 3-4, l'envahissement ganglionnaire ou la présence d'embols 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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 métastatique⁹. Pour les patients M1 sans signe de maladie (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 métastases¹⁰.

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).

³ 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.

⁴ 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.

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

¹⁰ 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. Pharmacoeconomics Drug Saf, 2017. 26(12): p. 1561-1569.

Épidémiologie

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 2018³. Il représente l'une des tumeurs malignes les plus mortelles en urologie¹¹, avec un taux de mortalité chez l'homme et chez la femme respectivement de 5 et 1,5 décès pour 100 000 habitants³.

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 2018³. 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)³.

2.2 Prise en charge actuelle

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)^{4,6, 12}. Après le traitement chirurgical et avant l'introduction de KEYTRUDA (pembrolizumab) en traitement adjuvant, la surveillance était la seule option en l'absence d'inclusion dans un essai clinique.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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.

➔ Traitements médicamenteux

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

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

En dehors du pembrolizumab (KEYTRUDA), le besoin médical est donc non couvert.

¹¹ Capitanio, U., et al., Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2019. 75(1) : p. 74-84.

¹² Ljungberg, B., EAU guidelines on renal cell carcinoma. 2021

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Cette demande de réévaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur :

- un rappel des données de l'étude KEYNOTE 564 (NCT03142334) déjà évaluée par la CT dans son avis du 18 janvier 2023.¹
- les données matures de survie globale de l'étude KEYNOTE 564 fournies par la firme.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 18 janvier 2023)

Pour rappel, les données examinées le 18/01/2023 lors de l'évaluation initiale de KEYTRUDA (pembrolizumab) en comparaison au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, chez 994 patients atteints d'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 :

- ont démontré la supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo sur le critère principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 (IC95% : [0,53 - 0,87]), $p=0,0010$;
- n'ont pas démontré de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo en termes de survie globale ($p=NS$) et des données immatures ;
- n'ont pas démontré d'impact démontrée sur la qualité de vie (critère exploratoire).

En ce qui concerne les données de tolérance, elles ont montré un profil de sécurité avec un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,2% et 17,7% dans le groupe placebo) et des événements indésirables graves (20,7% et 11,5%).

3.2.2 Synthèse des nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Troisième analyse intermédiaire pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale (15 septembre 2023)

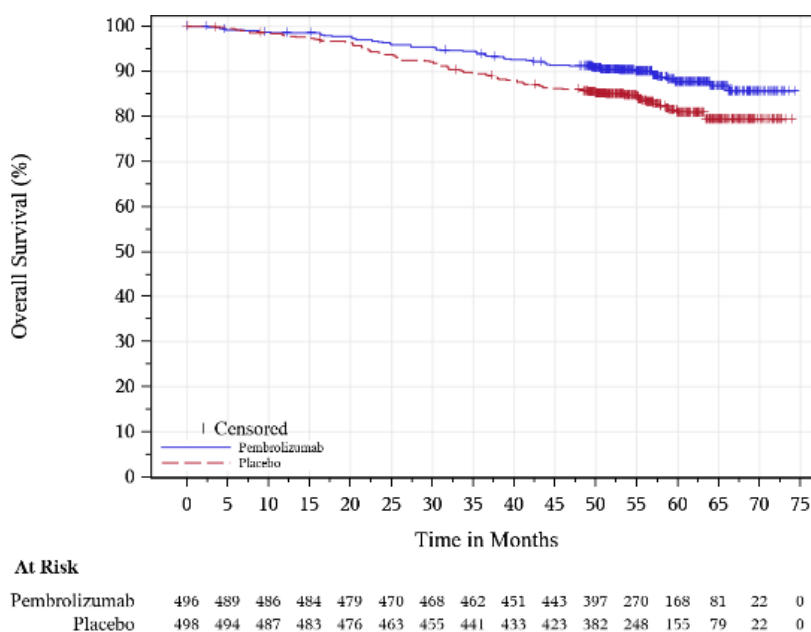
Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de la troisième analyse intermédiaire pour le critère de survie globale datée du 15 septembre 2023 et l'actualisation des données de tolérance.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

KEYTRUDA (pembrolizumab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en matière de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) après un suivi médian d'environ 56,2 mois ([min : 2,5 ; max : 74,5]) dans le groupe pembrolizumab (55,3 mois [min : 3,5 ; max : 74,4]) dans le groupe placebo) : avec 55/496 (11,1 %) patients décédés dans le groupe pembrolizumab versus

86/498 (17,3 %) patients décédés dans le groupe placebo, (HR=0,62 ; IC 95 % [0,44 - 0,87] ; p = 0,0024). Le seuil prédéfini était de 0,0072.

La médiane de SG n'a été atteinte ni dans le groupe pembrolizumab (NA IC95% [NA ; NA]) ni dans le groupe placebo (NA IC95% [NA ; NA]).



ITT = Intention de traiter ; SG = survie globale

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier du critère de jugement secondaire hiérarchisé de SG évalué en aveugle par l'investigateur- Etude KN-564 – (Population ITT), analyse du 15 septembre 2023.

➔ 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.

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.

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, les données de tolérance rapportées dans l'étude KN-564 a montré un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,2% et 17,7% dans le groupe placebo) et des événements indésirables graves (20,7% et 11,5%).

Selon les données internationales de tolérance de du pembrolizumab incluses dans le dernier rapport de sécurité soumis aux autorités (PSUR 11) couvrant la période du 4 septembre 2021 au 2 septembre 2022, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ce rapport.

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 41.0, 09/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables à médiation immunitaire.
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

Nouvelles données de tolérance issues de la troisième analyse intermédiaire de l'étude KEYNOTE-564

Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase III, comparative, multicentrique, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en monothérapie par rapport au placebo sur la survie sans maladie et la survie globale. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit un placebo, soit du pembrolizumab toutes les 3 semaines. Le traitement par pembrolizumab ou placebo était poursuivi jusqu'à la fin du traitement (17 cycles), récurrence de la maladie en phase adjuvante ou toxicité inacceptable.

A la date de l'extraction finale de la base du 15/09/2023, tous les patients (n=994) ont reçu au moins une dose de pembrolizumab ou du placebo avec une durée médiane d'exposition d'environ 11,1 mois dans les deux groupes ([min : 0,03 ; max : 14,3]) dans le groupe pembrolizumab et [min : 0,03 ; max : 15,4]) dans le groupe placebo).

A la date de l'extraction de base, 96,3 % et 91,3 % des patients respectivement dans le groupe pembrolizumab et placebo (n=470/488 et 453/493) ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Les EI toutes causes les plus fréquents (rapportés chez au moins 20 % des patients) ont été des réactions au niveau du site d'administration (prurit, éruption cutanée) et des EI généraux tels que la fatigue, des diarrhées, une hypothyroïdie ou des arthralgies.

Les EI de grade ≥ 3 rapportés (32,0 % et 17,7 %) le plus fréquemment (≥ 2 % dont au moins 1 des deux groupes) ont été l'hypertension dans les deux groupes (2,9 % et 2,6 %) et l'augmentation des ALAT (2,3 %) dans le groupe pembrolizumab.

En ce qui concerne les EI graves (EIG), 20,7 % et 11,5 % des patients ont rapporté au moins un EIG mais aucun n'a été rapporté avec une incidence $\geq 3\%$ dans le groupe pembrolizumab.

En ce qui concerne les arrêts de traitement rapportés respectivement chez 21,1 % et 2,2 % des patients. Les EI ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du traitement par pembrolizumab ont été (incidence $\geq 1\%$ des patients) : l'augmentation des ALAT (1,6 % et 0 %), l'insuffisance surrénalienne (1,2 % et 0 %) et la colite (1,0 % et 0 %).

Enfin, aucun nouveau décès n'a été rapporté. L'ensemble des EI ayant conduit au décès précédemment rapportés (1 cas de pneumonie et syndrome de défaillance multiviscérale) et 1 cas d'hémorragie intracrânienne) ont été considérés comme non liés au traitement par pembrolizumab ou placebo par les investigateurs.

Il est à noter que lors de la 3^{ème} analyse intermédiaire (suivi médian IA3 = 55,8 mois [min : 2,5 - max : 74,5]), aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ **Dans l'indication évaluée**

Aucune étude n'est en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

4. Discussion

Les données examinées lors de l'évaluation initiale¹ de KEYTRUDA (pembrolizumab) avaient démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (KEYNOTE-564), menée chez 994 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**, sur le critère principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 (IC95% : [0,53 - 0,87]), p=0,0010.

Ces données n'avaient pas démontré de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo en termes de survie globale (p=NS) ni de gain démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire).

En ce qui concerne les données de tolérance, un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab avait été noté, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,4 % et 17,7 % dans le groupe placebo) et des événements indésirables graves (20,5 % et 11,3 %).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de la troisième analyse intermédiaire de l'étude KEYNOTE-564. Lors de cette analyse, KEYTRUDA (pembrolizumab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la survie globale avec un HR = 0,62 ; IC 95 % [0,44 - 0,87] ; p = 0,0024 (seuil prédéfini = 0,0072).

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

Lors de cette dernière analyse, le profil de sécurité jugé acceptable du pembrolizumab a été toutefois, marqué par un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, avec notamment des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,2 % et 17,7 %) et des événements indésirables graves (20,7 % et 11,5 %).

Il est à noter que :

- 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).

La Commission regrette l'absence de donnée robuste de qualité de vie pour ce traitement.

Compte tenu des données d'efficacité, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbi-mortalité uniquement dans le traitement adjuvant du carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En l'absence de donnée dans le traitement adjuvant du carcinome rénal non à cellules claires (chromophile et tubulo-papillaire), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament 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^{4,6,12}. 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^{13,14,15} et françaises¹⁶, mises à jour suite à la publication de l'étude KEYNOTE-564, intègrent KEYTRUDA comme un traitement adjuvant devant être considéré chez les patients atteints de CCR à risque intermédiaire et élevé de récurrence après néphrectomie, tel que défini dans cette étude.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1). Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

¹³ Powles, T. and al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2024. 35(8): p. 692-706.

¹⁴ Ljungberg, B. et al., European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2024.

¹⁵ Motzer, R. J. et al., NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology – Kidney Cancer. 2025.

¹⁶ 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

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 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.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical non couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie ;
 - d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
- l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie pour le patient ou son entourage n'a pas été étudié ;

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

5.3.2 Dans le carcinome rénal à histologie différentes des cellules claires (chromophobe et tubulo-papillaire)

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, est :

- 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 dans l'indication de l'AMM ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable au maintien de l'inscription de KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 dans l'indication de l'AMM et à la posologie de l'AMM.

- défavorable à l'inscription de KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.

5.4 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 de jugement principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 IC_{95%} : [0,53 - 0,87], p=0,0010 ;
- d'une démonstration de supériorité du pembrolizumab versus placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé, survie globale, avec lors de la 3ème analyse intermédiaire un HR = 0,62 IC_{95%} : [0,44 - 0,87], p=0,0024 ;
- d'un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,0 % et 17,7 % dans le groupe placebo) et des événements indésirables graves (20,7 % et 11,5 %) ;
- d'une absence d'un gain démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une d'amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en monothérapie 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.

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

Sans objet.

5.5 Population cible

Les données soumises par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas de nature à modifier le calcul de la population cible décrit dans le précédent avis daté du 18/01/2023¹.

Ainsi la population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 peut être estimée à environ 1 700 patients.

La population cible est estimée à environ 1 700 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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