

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

## KEYTRUDA 25 mg/mL,

solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 décembre 2024

- Carcinome urothélial
- Adulte
- Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement uniquement en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

<p><b>Place dans la stratégie thérapeutique</b></p>	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>Chez les patients non éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de données robustes dans cette sous-population.</p>
<p><b>Service médical rendu (SMR)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b> uniquement en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<p><b>Intérêt de santé publique (ISP)</b></p>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p>	<p><b>Un progrès thérapeutique modérée par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine.</b></p> <p>Compte-tenu :</p>

- de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine), dans une étude de phase III randomisée en ouvert, en termes de survie globale avec une différence absolue de +15,4 mois (HR = 0,468 ; IC<sub>95%</sub>[0,376 ; 0,582]), et en survie sans progression de +6,2 mois (HR = 0,450 ; IC<sub>95%</sub>[0,3777 ; 0,538]) ;

et malgré :

- une absence de gain sur le temps jusqu'à la progression de la douleur ;
- un profil de toxicité marqué notamment par la survenue fréquente d'atteintes cutanées, de neuropathies sensorielles périphériques, et des arrêts de traitement pour événement indésirable (39,8% vs. 21,5%) ;
- une absence de gain démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

**la Commission considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine.**


**Dans les autres situations de l'AMM : Sans objet.**

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée au maximum à 6 000 patients par an.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude KEYNOTE-A39 / EV-302	9
3.3 Profil de tolérance	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>21</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Décembre 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique »
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	pembrolizumab (L01FF02) <b>KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 4 mL (CIP : 34009 550 243 1 6)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	MSD FRANCE (Exploitant)
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015 Date des rectificatifs et teneur : <b>Le 29/08/2024, extension d'indication en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique</b> Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)  <b>Statut particulier</b> – Accès précoce post-AMM le 12/09/2024 (cf. Rappel des évaluations précédentes)
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée de KEYTRUDA 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 une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à l'enfortumab vedotin, KEYTRUDA doit être administré après l'enfortumab vedotin lorsqu'il est administré le même jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis, l'AMM a été octroyé le 15/12/2023 dans l'indication « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué pour le

	<p>traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ».</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– En Allemagne, la spécialité est prise en charge dans l'indication de l'AMM depuis la décision CE.</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué depuis le 24/08/2017 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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 ;</li> <li>– 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) <math>\geq 10</math>.</li> </ul> <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>Dans le cancer urothélial, la CT a déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication suivante « 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 » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR IV (Avis du 21/02/2018<sup>1</sup>).</p> <p>Le laboratoire n'avait pas sollicité l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.</p> <p>Par ailleurs, cette spécialité a fait l'objet de plusieurs évaluations par la CT dans des indications autres que le cancer urothélial.</p> <p>Une autorisation d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 12/09/2024<sup>2</sup> dans l'indication : « En association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résecable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine ».</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 18 décembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

<sup>1</sup> HAS, Avis de la Commission de la Transparence de KEYTRUDA datant du 21 février 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2830777/fr/keytruda-carcinome-urothelial-pembrolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2830777/fr/keytruda-carcinome-urothelial-pembrolizumab)

<sup>2</sup> HAS, Décision du collège relatif à KEYTRUDA datant du 12 septembre 2024. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/keytruda\\_decision\\_et-avisct-ap381.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/keytruda_decision_et-avisct-ap381.pdf)

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le carcinome urothélial touche majoritairement la vessie (90-95% des cas) (Tumeur de la Vessie - TV), mais peut également dans 5 à 10% des cas se développer au niveau des voies excrétrices supérieures (uretère ou pelvis rénal) (Tumeur des Voies Excrétrices Supérieures - TVES)<sup>3</sup>.

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

La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade de maladie non invasive mais 15 à 25 % des carcinomes urothéliaux présentent ou évoluent vers une maladie invasive, c'est-à-dire une atteinte musculaire ou métastatique. La survie globale dépend entre autres du stade pathologique ; pour les patients atteints d'un stade pT0, la survie médiane est de 11,3 ans, pour les patients au pT2, elle est de 6,25 ans, tandis que pour les patients au stade pT3/T4, la survie médiane est de 2 ans (Supit et al, 2014 ; Mitra et al, 2011 ; Barton Grossman et al, 2003). Malgré la chirurgie, les récurrences sont fréquentes et plus de 50% des patients évolueront vers un stade métastatique dans les deux ans suivant la cystectomie radicale<sup>4</sup>. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique<sup>5</sup>.

Les patients atteints de carcinome urothélial ont des symptômes urinaires tels qu'une hématurie macroscopique ainsi que des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) pouvant s'accompagner de douleurs dorsales ou abdominales. Les patients au stade non résécable ou métastatique de la maladie ont également de la fatigue, une perte de poids et d'appétit ainsi que d'éventuelles douleurs liées au site métastatique<sup>6</sup>.

Le cancer urothélial est une maladie grave, engageant le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

#### Épidémiologie

Avec 14 062 nouveaux cas estimés en 2023, dont 81% chez l'homme, le cancer de la vessie occupe, en France, le 5<sup>ème</sup> rang des cancers en incidence ainsi que le 7<sup>ème</sup> rang des décès tous cancers confondus<sup>7</sup> (avec 5 335 décès en 2018)<sup>8</sup>.

### 2.2 Prise en charge actuelle

Au stade localement avancé non résécable ou métastatique, la stratégie de prise en charge repose sur des traitements systémiques dont l'objectif est d'améliorer la survie globale sans dégrader la qualité de vie des patients. Le choix du traitement se fait selon les facteurs pronostiques, l'état général des

<sup>3</sup> Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, et al. French ccAFU guidelines – update 2020-2022: bladder cancer. Progrès en urologie (2020) 30, S78-S135

<sup>4</sup> Benjamin A Gartrell MD & Guru Sonpavde (2013) Emerging drugs for urothelial carcinoma, Expert Opinion on Emerging Drugs, 18:4, 477-494, DOI: 10.1517/14728214.2013.853741

<sup>5</sup> Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M., Fazzari M., McCaffrey J.A., Scher H.I., et al. Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999 ; 17 (10) : 3173-3181

<sup>6</sup> Rouprêt, M., et al., [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Upper tract urothelial carcinoma]. Prog Urol, 2018. 28 Suppl 1: p. R34-r47

<sup>7</sup> Lapôtre-Ledoux, B., et al., Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2023, 2023: p. (12-13)

<sup>8</sup> Rouprêt, M., et al., [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. Prog Urol, 2020. 30(12s): p. S78-s135.

patients, la présence ou l'absence de métastases viscérales (Barjorin score) et l'éligibilité au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1).

Une fois qu'il a envahi la musculature, le carcinome urothélial de la vessie est une maladie agressive qui nécessite un traitement pluridisciplinaire comprenant une chirurgie radicale (cystectomie) ou une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie.

Historiquement, le traitement de première ligne était fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine notamment par le protocole GC (gemcitabine, cisplatine) avec un traitement d'entretien par BAVENCIO (avelumab)<sup>9</sup> chez les patients répondeurs et éligibles à ce traitement.

Selon les recommandations françaises (CCAFU<sup>10</sup>), européennes (ESMO<sup>11</sup>, EAU<sup>12</sup>) et américaines (NCCN<sup>13</sup>) actuelles, **un traitement par l'association pembrolizumab et enfortumab vedotin est à privilégier en première ligne de traitement systémique**. En France, il est actuellement disponible dans le cadre d'un accès précoce chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine<sup>14</sup>.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des CCP se fait dans le champ de l'AMM : « KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique. »

#### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	SMR	ASMR
<b>Chimiothérapie</b>			
GEMZAR (gemcitabine) Lilly France et génériques	Cancers de la vessie localement avancé ou métastatique, en association avec le cisplatine.	Important	ASMR V
CISPLATYL (cisplatine) Et ses génériques	Cancers de la vessie.	Important	ASMR V
<b>Anticorps monoclonaux</b>			
OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb	En association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique.	Remboursement non sollicité	

<sup>9</sup> BAVENCIO – Avis de la Commission de la Transparence du 3 mars 2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984\\_BAVENCIO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf)

<sup>10</sup> Roumigué, Mathieu, et al. "French AFU Cancer Committee Guidelines—Update 2024–2026: Upper urinary tract urothelial cancer (UTUC)." The French Journal of Urology 34.12 (2024): 102722.

<sup>11</sup> Powles T, et al. (2024). ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol

<sup>12</sup> Witjes J. A., et al. (2024). EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

<sup>13</sup> NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer. 2024

<sup>14</sup> Décisions du collège de la HAS du 12/09/2024 relatifs à PADCEV et à KEYTRUDA. Disponibles en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/padcev\\_decision\\_et\\_avisct-ap373.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/padcev_decision_et_avisct-ap373.pdf) , [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/keytruda\\_decision\\_et\\_avisct-ap381.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/keytruda_decision_et_avisct-ap381.pdf)

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans un périmètre restreint

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Anticorps monoclonaux</b>				
BAVENCIO (avelumab) Merck Serono	En monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine.	03/03/2021	Important	ASMR III
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	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.	Remboursement non sollicité		

Les protocoles de chimiothérapies incluant le protocole gemcitabine-carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine et MVACdd (méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine dose dense) sont utilisées hors AMM dans l'indication et recommandées<sup>9, 10</sup>.

TECENTRIQ (atezolizumab) dispose d'une AMM dans un périmètre restreint de l'évaluation dans le « carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq$  5% », mais n'est pas considéré comme un CCP car il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (cf. avis du 20/03/2020<sup>15</sup>).

#### → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste donc un besoin de disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients avec une toxicité acceptable.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La présente évaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur l'étude de phase III (KEYNOTE-A39 / EV-302, n°NCT04223856) randomisée, comparative vs une chimiothérapie à base de sels de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine), en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer la survie globale et la survie sans progression chez des patients atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique naïfs de traitement.

<sup>15</sup> TECENTRIQ – Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2020 ; disponible sur : [https://www.has-sante.fr/plu-gins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p\\_3167437](https://www.has-sante.fr/plu-gins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3167437)

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude KEYNOTE-A39 / EV-302

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine) en termes de survie globale et de survie sans progression chez des patients adultes atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique et naïfs de traitement.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient adulte ( $\geq 18$  ans) ;
- Cancer urothélial localement avancé ou métastatique (cancer de la vessie, du bassin, des uretères ou de l'urètre confirmé par histologie ou cytologie). Les patients avec un carcinome urothélial (cellules transitionnelles) à cellules squameuses mixtes étaient éligibles ;
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ;
- Absence de traitement systémique antérieur pour le stade localement avancé ou métastatique (traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant autorisé dans le cas d'une progression dans les 12 mois suivant la fin du traitement) ;
- **Patient éligible à une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) ;**
- Echantillon de tissu ou biopsie disponible pour l'évaluation du statut PD-L1 ;
- ECOG de grade 0 – 2.

L'étude a débuté en mai 2020 (1er patient inclus) et l'analyse intermédiaire de la survie globale et l'analyse finale de la survie sans progression ont eu lieu le 08 août 2023.

#### Traitements reçus

Un total de 886 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe pembrolizumab + EV (n = 442) : enfortumab vedotin à la dose de 1,25 mg/kg, administré en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours suivi du pembrolizumab 200 mg administré en perfusion IV à J1 de chaque cycle de 21 jours ;
- Groupe chimiothérapie (n=444) : les patients ont reçu gemcitabine à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> administré en perfusion IV aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours et soit la cisplatine (70 mg/m<sup>2</sup>) ou la carboplatine (AUC de 4,5 ou 5 selon les recommandations locales) au premier jour de chaque cycle de 21 jours en perfusion IV selon les normes institutionnelles.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- L'éligibilité à la cisplatine (éligible ou non éligible) ;
- L'expression du PD-L1 par IHC (élevée [CPS  $\geq 10$ ] ou faible [CPS < 10]) ;
- La présence de métastases hépatiques (présentes ou absentes).

#### Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient la Survie Sans Progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (BICR) et la Survie Globale (SG) :

- **Survie Sans Progression évaluée par BICR** : définie comme le délai entre la randomisation et la première date documentée de progression radiologique (RECIST v1.1) de la maladie ou de décès toutes causes ;
- **Survie Globale (SG)** : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès (toutes causes confondues).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisés) étaient :

- **Le Taux de Réponse Objective**, définie comme l'obtention d'une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon RECIST v1.1, évaluée par un comité de revue indépendant ;
- **Le temps jusqu'à la progression de la douleur (TTPP)**, définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression de la douleur, évaluée par le patient. La progression de la douleur a été définie comme l'atteinte de l'un des critères suivants, selon la première éventualité :
  - Augmentation d'au moins 2 points depuis l'inclusion sur la question 3 de la version courte du questionnaire Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), c'est-à-dire la pire douleur au cours des dernières 24 heures, maintenue pendant au moins deux évaluations consécutives,
  - Initiation depuis l'inclusion d'un nouveau traitement par opioïdes en raison de la douleur, avec un maintien pendant au moins deux évaluations consécutives consigné dans la question 7 du BPI-SF,
  - Initiation d'un nouveau traitement par opioïdes mentionné dans les traitements concomitants du cahier d'observation ;
- **La variation moyenne globale du score de douleur la plus intense (BPI-SF question 3) entre l'inclusion et la semaine 26**, évalué par le patient.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Gestion du risque alpha

L'étude a été conçue pour évaluer la survie globale et la survie sans progression en tant que co-critères de jugement principaux.

Afin de maintenir un risque  $\alpha$  global de 5% (bilatéral), une stratégie de report du risque alpha non consommé, défini selon la procédure de Maurer and Bretz, a été utilisée et définie a priori. La répartition du risque  $\alpha$  de 5% utilisée et définie a priori était la suivante :

- Survie globale :  $\alpha = 0,045$
- Survie sans progression :  $\alpha = 0,005$

Si l'un des co-critères de jugement principaux était statistiquement significatif au seuil de significativité pré-spécifié, le risque alpha non consommé était réalloué pour l'autre co-critère de jugement principal.

Une seule analyse de la SSP, et deux analyses (dont une analyse intermédiaire) de la SG étaient prévues. L'analyse intermédiaire de la SG a été planifiée a priori et devait intervenir au moment de l'analyse unique de la SSP.

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée a priori au moment de l'analyse finale de la SSP, selon les modalités suivantes :

- L'ensemble des patients prévus devaient avoir été randomisés,
- Au moins 356 décès devaient avoir été observés dans l'ensemble des patients randomisés (72,8% des 489 événements attendus).

Si la significativité statistique était déclarée pour les deux co-critères de jugement principaux, les critères de jugement secondaires suivants étaient testés selon une procédure hiérarchisée permettant de maintenir un risque  $\alpha$  global de 5% (bilatéral), malgré la multiplicité des critères secondaires :

- Taux de réponse objective ;
- Temps jusqu'à progression de la douleur ;
- Variation moyenne du score de douleur la plus intense entre l'inclusion et la semaine 24.

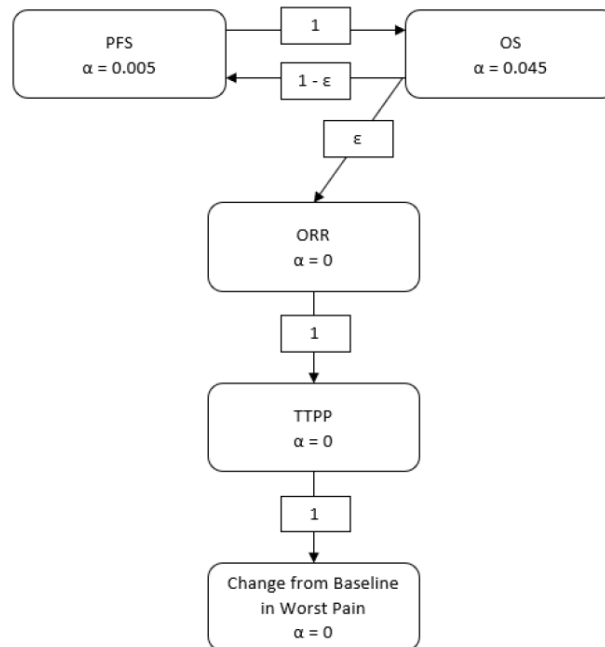


Figure 1 : Schéma décrivant la séquence hiérarchique des critères de jugement principaux et secondaires de l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302

## Populations d'analyse

**Population intent-to-treat (ITT)** : définie comme l'ensemble des patients auxquels le traitement de l'étude a été attribué par randomisation. Les analyses principales des co-critères de jugement principaux ont été réalisées sur cette population.

**Population avec une réponse évaluable** : tous les patients ayant une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 et analysés selon le traitement attribué à la randomisation. Les analyses principales d'efficacité sur la réponse (notamment le TRO) ont été réalisées sur cette population.

**Population safety set (SAF)** : tous les patients ayant reçu une dose de traitement dans l'étude (ou un des médicaments de la combinaison). Les patients ont été analysés selon le traitement reçu. Les analyses de tolérance ont été réalisées sur cette population.

## Résultats

### → Effectifs

Sur les 1297 patients ayant donné leur consentement pour participer à l'étude, 897 ont été randomisés.

A la date de clôture des données pour l'analyse finale, 897 patients avaient été randomisés avec 442 patients dans le groupe pembrolizumab + EV, 444 patients dans le groupe chimiothérapie

et 11 patients dans le groupe pembrolizumab + EV + chimiothérapie (avant que ce groupe soit fermé à tout recrutement).

Tableau 3 : Étude KEYNOTE-A39 / EV-302, populations d'analyse à la date de clôture des données pour l'analyse finale (gel de base : 8 août 2023)

	Pembrolizumab + EV N = 442	Chimiothérapie N = 444	Total N = 886
Population ITT, n (%)	442 (100)	444 (100)	886 (100)
Population réponse évaluable (ICR), n (%)	437 (100)	441 (97,5)	878 (99,1)
Population SAF, n (%)	440 (99,5)	433 (97,5)	873 (98,5)

### → Population de l'étude

A l'inclusion, un total de 886 patients a été randomisé dont 442 dans le groupe pembrolizumab + EV et 444 dans le groupe chimiothérapie. L'âge médian était de 69 ans (min – max : 22 – 91 ans) et la majorité (76,7%) des patients était de sexe masculin.

Concernant les caractéristiques de la maladie, 84,9% des patients avaient une preuve histologique d'un carcinome urothélial ; pour 11,6% des patients, il s'agissait d'un carcinome urothélial mixte. La localisation primaire de la tumeur était le tractus supérieur pour 27% des patients et le tractus inférieur pour 72,7% des patients – un carcinome vésical pour 70,5%. Les patients avaient un ECOG initial de 0 (49,4%), 1 (47,4%) ou 2 (2,9%). Lors du diagnostic initial, la maladie était de stade IVb chez la majorité des patients (47%), de stade IV ou IVa chez 48,6% des patients et de stade III chez 4,2% des patients. A l'inclusion, tous les patients étaient éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine et 45,6% des patients étaient inéligibles à la cisplatine. Pour la majorité de ces patients (80,9%), la raison était le débit de filtrat glomérulaire < 60 mL/min.

L'expression de PD-L1 était mesurée chez 98,9% des patients. 57,9% des patients avaient une expression élevée et 42,1% des patients avaient une expression faible.

Concernant les traitements antérieurs, aucun patient n'a reçu un traitement systémique pour la maladie localement avancée ou métastatique. Un traitement systémique antérieur a été reçu par 8,9% des patients au stade adjuvant ou néoadjuvant. Il s'agissait principalement de chimiothérapies à base de sels de platine. Au total, 37,0 % des patients avaient reçu un traitement chirurgical et 8,1 % avaient reçu une radiothérapie.

Un traitement concomittant pour la prise en charge des événements indésirables survenus après exposition à l'enfortumab vedotin, tels que la neuropathie périphérique, l'hyperglycémie et les réactions cutanées, a été effectuée pendant l'essai.

Concernant l'exposition au traitement, dans le bras pembrolizumab + EV, la durée médiane de traitement était de 9,43 mois et le nombre de cycles médian était de 12 (min – max : 1 – 46). Dans le bras chimiothérapie, la durée médiane de traitement était de 4,14 mois, et le nombre de cycles médian était de 6, soit le nombre de cycles maximal prévu au protocole.

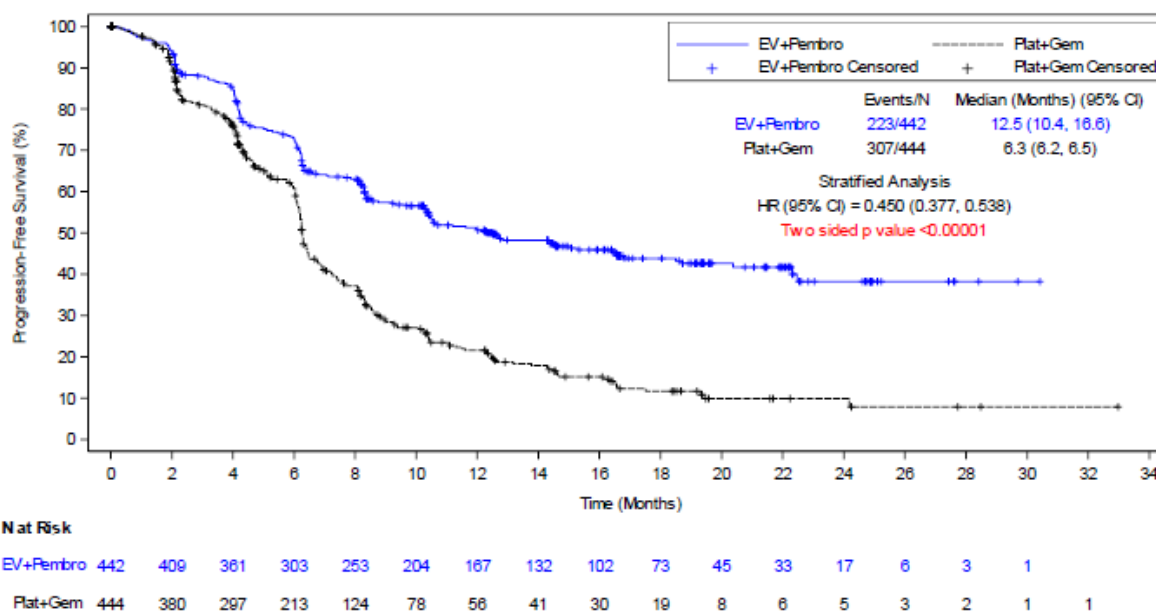
Concernant la prise en charge ultérieure, 29% des patients du bras pembrolizumab + EV et 66,2% des patients du bras chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur systémique pour leur cancer. Dans le bras chimiothérapie, le premier traitement ultérieur était un traitement de maintenance par avelumab pour seulement 69% des patients répondeurs. Dans l'ensemble, 58,6% des patients de ce bras ont reçu un traitement anti-PD(L)1 après chimiothérapie, il s'agissait d'un traitement de maintenance pour 33,3% des patients et d'un traitement de 2e ligne pour 26,4% des patients. Dans le bras pembrolizumab + EV, 25,6% des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur de 2e ligne.



## ➔ Résultats sur les co-critères de jugement principaux

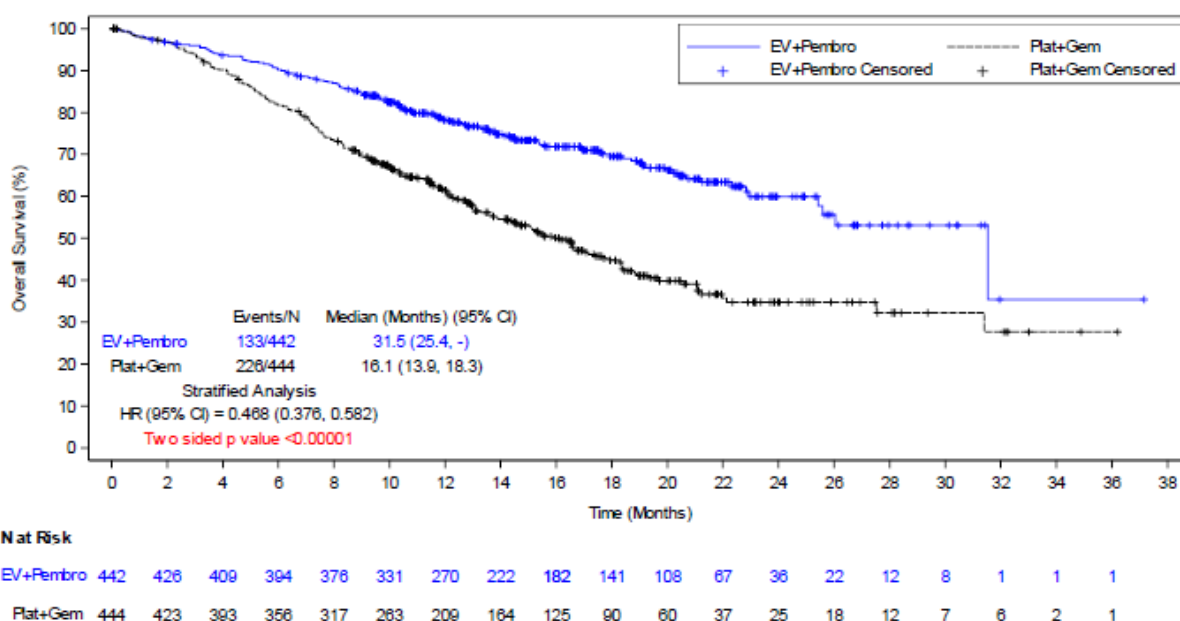
A la date de l'analyse intermédiaire de la survie globale correspondant à l'analyse finale de la survie sans progression prévue au protocole (gel de base du 8 août 2023), après un suivi médian de 17,2 mois et la survenue de 530 événements de progression et 359 décès, soit 73,4% des décès prévus pour l'analyse intermédiaire de la survie globale, le traitement par pembrolizumab + EV a démontré une supériorité en termes de survie sans progression (SSP) par rapport au traitement par chimiothérapie avec une SSP médiane de 12,5 mois vs. 6,3 mois, HR = 0,450 ; IC<sub>95%</sub>[0,3777 ; 0,538] ; (p < 0,00001). Le traitement par pembrolizumab + EV a également démontré une supériorité sur la SG par rapport à la chimiothérapie avec une médiane de 31,5 mois vs. 16,1 mois, HR = 0,468 ; IC<sub>95%</sub>[0,376 ; 0,582] (p < 0,00001).

Compte-tenu des résultats significatifs sur les co-critères principaux, l'analyse intermédiaire de la SG est devenue l'analyse finale.



Source: [Figure 12.3.1.1](#).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression (population ITT) – Etude KEYNOTE-A39 / EV-302



Source: Figure 12.3.2.1.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Globale (population ITT) – Etude KEYNOTE-A39 / EV-302

A noter que les résultats d’analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification sont cohérents avec ceux présentés dans la population globale, notamment celles que soient l’expression du récepteur PD-L1 et l’éligibilité au cisplatine.

Les analyses de sensibilité étaient également cohérentes avec les résultats de l’analyse principale.

### ➔ Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Pembrolizumab + EV a été supérieur au traitement par chimiothérapie sur le taux de réponse objective (67,7% versus 44,4%) ( $p < 0,00001$ ).

En revanche, aucune différence significative n’a été mise en évidence entre le pembrolizumab + EV et le traitement par chimiothérapie pour le critère du temps jusqu’à progression de la douleur, ce qui a interrompu l’analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, au 08/08/2023, de l’étude KEYNOTE-A39 / EV-302

Critère de jugement	Pembrolizumab + EV (N = 442)	Chimiothérapie (N = 444)
<b>Critère n°1 : Taux de réponse objective (CRI), population RES</b>		
Patients avec une évolution mesurable de la maladie	437	441
n, % répondeurs	296 (67,7)	196 (44,4)
Valeur p bilatéral	$p < 0,00001$	
<b>Critère n°2 : Temps jusqu’à progression de la douleur (BPI-SF Q3 et Q7) en mois</b>		
Patients avec un questionnaire BPI-SF à l’inclusion	374	355
Score moyen à l’inclusion (ET)	3,1 (2,8)	3,3 (3,0)

Patients avec une progression de la douleur, n (%)	162 (43,3)	144 (40,6)
Temps médian jusqu'à progression, mois (IC <sub>95%</sub> )	14,2 (6,6 ; -)	10,0 (5,9 ; -)
Analyse stratifiée†, HR (IC <sub>95%</sub> ), p unilatéral	0,916 (0,720 ; 1,166), 0,484, <b>NS</b>	

† Stratifiée sur l'âge (<65 ou ≥ 65 ans), le sexe, l'origine géographique et les facteurs de stratifications de la randomisation.

## Résultats de l'analyse finale de suivi de la survie globale

Une analyse finale de suivi de la survie globale a été réalisée le 6 décembre 2024 (gel de base : 08/08/2024). Lors de cette analyse, 500 décès ont été observés sur les 489 attendus. Les résultats de cette analyse sur les critères de jugement principaux et secondaires ont été similaires à ceux observés lors de l'analyse intermédiaire.

### ➔ Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Lors de l'analyse finale de suivi, le suivi médian était de 29,1 mois dans les deux groupes comparés et 579 événements de progression ont été observés. La médiane de SSP a été de 12,5 mois vs. 6,3 mois, HR = 0,481 ; IC<sub>95%</sub>[0,407 ; 0,570]. Concernant la survie globale, 203 décès ont été observés dans le groupe pembrolizumab + EV et 297 dans le groupe chimiothérapie. Les médianes de SG ont été de 33,8 mois dans le groupe pembrolizumab + EV et de 15,9 mois dans le groupe chimiothérapies. Ces données ont démontré des résultats semblables à ceux de l'analyse intermédiaire avec un HR pour la survie globale de HR = 0,513 ; IC<sub>95%</sub> [0,428 ; 0,614], p < 0,00001.

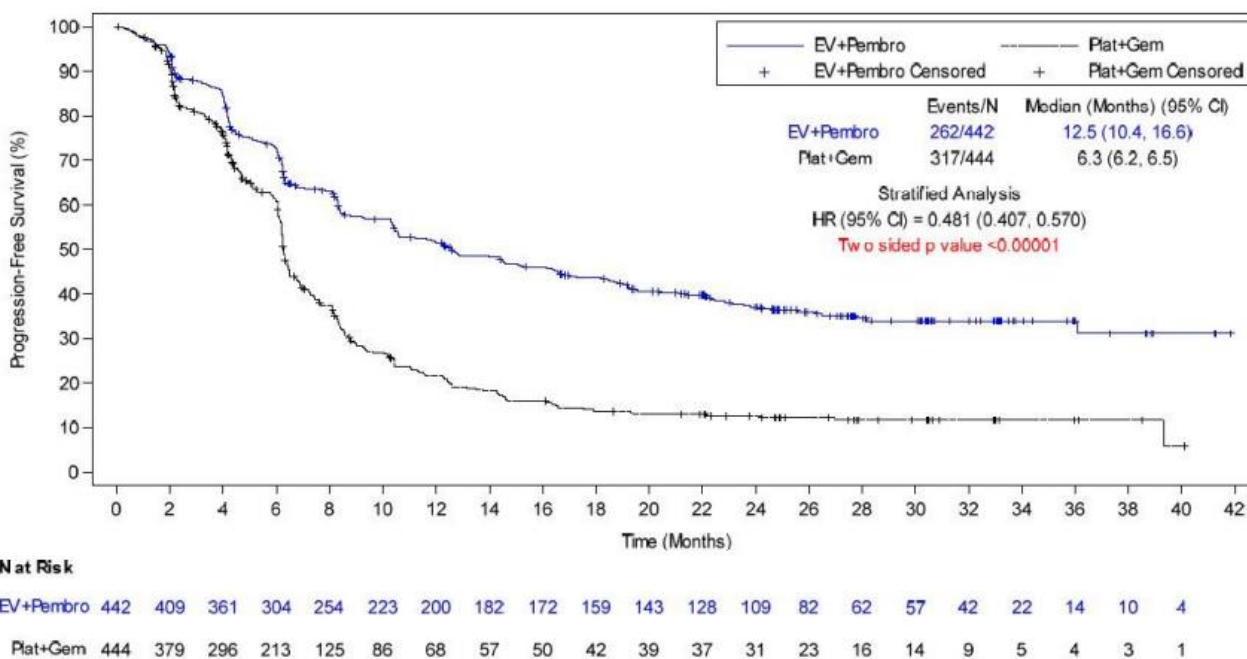


Figure 4 : Survie sans progression, au 08/08/2024 dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302, selon la méthode de Kaplan-Meier

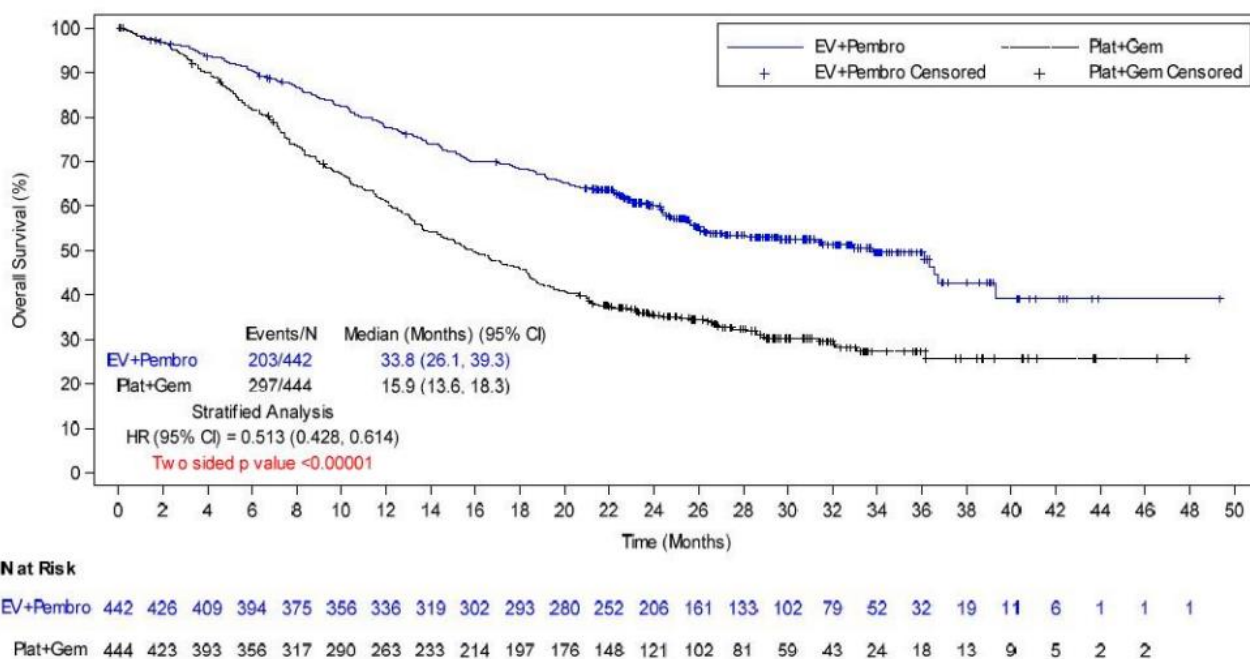


Figure 5 : Survie globale, au 08/08/2024 dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302, selon la méthode de Kaplan-Meier

### ➔ Résultats sur critères de jugement secondaires

Les résultats sur les critères de jugement secondaires suggèrent des résultats semblables à ceux observés lors de l'analyse intermédiaire.

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, au 08/08/2024, de l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302

Critère de jugement	Pembrolizumab + EV (N = 442)	Chimiothérapie (N = 444)
<b>Critère n°1 : Taux de réponse objective (CRI), population RES</b>		
Patients avec une évolution mesurable de la maladie	437	441
n, % répondeurs	295 (67,5)	195 (44,2)
Valeur p bilatéral	p < 0,00001	
<b>Critère n°2 : Temps jusqu'à progression de la douleur (BPI-SF Q3 et Q7) en mois</b>		
Patients avec un questionnaire BPI-SF à l'inclusion	375	356
Score moyen à l'inclusion (ET)	3,1 (2,8)	3,3 (3,0)
Patients avec une progression de la douleur, n (%)	169 (45,1)	146 (41)
Temps médian jusqu'à progression, mois (IC <sub>95%</sub> )	14,2 (6,6 ; 32,1)	10,0 (5,9 ; -)
Analyse stratifiée†, HR (IC <sub>95%</sub> ), p unilatéral	0,921 (0,725 ; 1,171), 0,513, <b>NS</b>	

† Stratifiée sur l'âge (<65 ou ≥ 65 ans), le sexe, l'origine géographique et les facteurs de stratifications de la randomisation.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

A noter que la douleur a été évaluée dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302 à partir du score BPI-SF, les résultats sont présentés dans la rubrique 3.2 (Synthèse des données d'efficacité). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le pembrolizumab + EV et le traitement par chimiothérapie pour le critère du temps jusqu'à progression de la douleur.

## 3.3 Profil de tolérance

### → Données issues du PBRER

Au cours de la période du 04/09/2022 au 03/09/2023, il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance de KEYTRUDA.

Au cours de la période du 18/06/2023 au 17/12/2023, il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance de PADCEV.

### → Etude KEYNOTE-A39 / EV-302 – analyse intermédiaire (cut-off du 08/08/2023)

A la date du 08 août 2023, la durée médiane (min-max) d'exposition au traitement était de 9,43 mois (0,3 – 31,9) pour le groupe pembrolizumab + EV et de 4,14 mois (0,0 – 7,7) pour le groupe chimiothérapie.

Tableau 6 : Résumé des événements indésirables et des décès, au 08/08/2023, dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302 (population SAF)

	Pembrolizumab + EV (n = 440)	Chimiothérapie (n = 433)
Evenements indésirables (EI), n (%)	99,8%	98,6%
EI de grade 3 - 5, n (%)	73%	78,8%
Evenements indésirables graves (EIG), n (%)	50%	39%
EI ayant entraîné le décès, n (%)	4,3%	3,2%
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	39,8%	21,5%
EI ayant entraîné une interruption du traitement, n (%)	78,9%	64,4%
EI ayant entraîné une réduction de dose, n (%)	41,8%	40,9%

### Ensemble des événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) était de 99,8% (n = 439) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 98,6% (n = 427) dans le groupe chimiothérapie.

Les EI les plus fréquemment observés dans les deux groupes de traitement ( $\geq 10\%$  des patients) ont été la neuropathie sensorielle périphérique (52% vs. 10,2%), le prurit (41,4% vs. 6,7%), la diarrhée (37,7% vs. 15,9%), la fatigue (35,2% vs. 39,3%), l'alopécie (34,5% vs. 7,9%), l'éruption cutanée maculo-papulaire (33,2% vs. 3,5%), la perte d'appétit (33% vs. 25,9%), la perte de poids (33% vs. 8,8%) et la constipation (26,4% vs. 33,9%).

La proportion de patients ayant eu un EI de grade 3 – 5 a été de 73% (n = 321) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 78,8% (n = 341).

Les EI de grade 3 – 5 les plus fréquemment observés ( $\geq 2\%$ ) ont été l'éruption cutanée maculo-papulaire (8,2% vs. 0%), l'hyperglycémie (7,3% vs. 0,7%), l'anémie (7,0% vs. 34,2%), les lésions rénales aiguës (5% vs. 2,3%), l'hyponatrémie (5% vs. 3,5%), la neutropénie (5% vs. 30%), l'infection urinaire (5% vs. 8,1%) et les diarrhées (4,8% vs. 1,4%).

La proportion de patients ayant eu un EI grave a été de 50% (n = 220) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 39% (n = 169) dans le groupe chimiothérapie.

Au total, 19 patients (4,3%) dans le groupe pembrolizumab + EV et 14 patients dans le groupe chimiothérapie (3,2%) sont décédés suite à un EI. Parmi ces décès, 4 (0,9%) étaient considérés comme liés au traitement dans chaque bras.

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement a été de 39,8% (n = 175) dans le groupe pembrolizumab + EV et de 21,5% (n = 93) dans le groupe chimiothérapie. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ( $\geq 1\%$  des patients) dans le groupe pembrolizumab + EV ont été une neuropathie sensorielle périphérique (11,1 %), une pneumonie (2,0 %), une éruption maculo-papulaire (1,6 %), une atteinte pulmonaire à médiation immunitaire (1,4 %), des paresthésies (1,4 %), une lésion rénale aiguë (1,1 %) et une diarrhée (1,1 %).

### → Résultats de l'analyse finale de suivi, à la date du 08/08/2024

À la date du 08 août 2024, la durée médiane d'exposition au traitement était de 9,64 mois pour le groupe pembrolizumab + EV et de 4,14 mois pour le groupe chimiothérapie.

Tableau 7 : Résumé des événements indésirables et des décès dans l'étude KEYNOTE-A39 / EV-302 (population SAF)

	Pembrolizumab + EV (n = 440)	Chimiothérapie (n = 433)
Événements indésirables (EI), n (%)	99,8%	98,6%
EI de grade 3 - 5, n (%)	75,2%	78,8%
Événements indésirables graves (EIG), n (%)	53,2%	39%
EI ayant entraîné le décès, n (%)	5,2%	3,2%
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	48,2%	21,5%
EI ayant entraîné une interruption du traitement, n (%)	78,2%	64,4%
EI ayant entraîné une réduction de dose, n (%)	43,9%	40,9%

### → Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab), version 42.0 du 22 février 2024, est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	– Effets indésirables à médiation immunitaire.
<b>Risques importants potentiels</b>	– 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
<b>Informations manquantes</b>	– Aucune

Outre le plan de pharmacovigilance incluant les activités de pharmacovigilance de routine, ce PGR prévoit des mesures additionnelles de réduction du risque. Il s'agit d'un programme d'éducation, validé par l'ANSM, qui vise à améliorer la connaissance des patients et/ou de leurs soignants sur les signes et symptômes pertinents permettant la détection/identification précoce des potentiels effets

indésirables d'origine immunologique. Le document d'éducation validé par l'ANSM est le suivant : carte de patient.

Le résumé des risques du PGR de PADCEV (enfortumab vedotin), version 3.1 de juillet 2024 (gel de la base au 8 août 2023), est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réactions cutanées</li> <li>– Hyperglycémie</li> <li>– Pneumopathie/pneumopathie interstitielle</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aucun</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aucune</li> </ul>

Cette nouvelle version du PGR a inclus un nouveau risque important identifié, la pneumopathie / pneumopathie interstitielle, et l'information manquante relative à la tolérance à long terme a été retirée.

### 3.4 Synthèse des 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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude de tolérance post-autorisation (PASS) de PADCEV	Etude clinique non-interventionnelle menée dans le cadre du PGR pour évaluer l'efficacité de la carte patient dans le cancer urothélial	ND.
Etude EV 103 / KEYNOTE 869	Étude de phase 1/2, randomisée, multi-cohortes, en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'enfortumab vedotin en monothérapie ou en association avec le pembrolizumab et/ou la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer urothélial en 1L	ND.
Etude EV 303/ KEYNOTE 905 (NCT03924895)	Étude de phase 3, randomisée, en ouvert dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab en traitement adjuvant après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien versus l'association enfortumab vedotin + pembrolizumab (+ exérèse et curage ganglionnaire) versus exérèse et curage ganglionnaire seuls sur la survie sans progression chez des patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle	31 mai 2027
Etude EV 304/ KEYNOTE B15 (NCT04700124)	Étude de phase 3, randomisée, en ouvert dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'enfortumab vedotin + pembrolizumab après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien comparé au traitement standard par chimiothérapie (gemcitabine + cisplatine) après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien chez des patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle	23 décembre 2026

## → Dans d'autres indications

Une autre étude est en cours dans l'indication du cancer du mésothéliome pleural (étude KEYNOTE 483).

## 4. Discussion

Au total, KEYTRUDA (pembrolizumab) a démontré sa supériorité en association au PADCEV (enfortumab vedotin) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine dans une étude de phase III (étude KEYNOTE-A39 / EV-302) de supériorité, randomisée (1 :1), ouverte, comparative versus une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez 886 patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique sur les co-critères de jugement principaux, la survie sans progression (évalué par un CRI) et la survie globale :

- Survie sans progression, sur la population ITT (co-critère de jugement principal) : médiane de 12,5 mois versus 6,3 mois soit une différence absolue +6,2 mois (HR = 0,450 ; IC<sub>95%</sub>[0,3777 ; 0,538] ; p < 0,00001) ;
- Survie globale, sur la population ITT (co-critère de jugement principal) : médiane de 31,5 mois versus 16,1 mois soit une différence absolue +15,4 mois (HR = 0,468 ; IC<sub>95%</sub>[0,376 ; 0,582] ; p < 0,00001).

La supériorité a également été démontrée sur le taux de réponse objective ; néanmoins aucune différence significative n'a été notée sur les scores relatifs à la douleur (critère du temps jusqu'à la progression de la douleur et douleur la plus intense).

Par ailleurs, l'analyse finale de suivi de la SG après la survenue de 500 évènements a démontré un HR = 0,513 ; IC<sub>95%</sub> [0,428 ; 0,614], p < 0,00001.

Par ailleurs, on souligne les points suivants :

- la qualité de vie était un critère exploratoire et de ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère ;
- parmi les patients du groupe comparateur (chimiothérapie), le traitement de maintenance par avelumab n'était pas systématique chez les patients répondeurs, et seulement 135 patients parmi les 196 répondeurs (69%) ont été traités. Donc 61 patients (31%) de ce groupe ne l'ont pas reçu conformément aux recommandations en vigueur, néanmoins justifiées du fait d'un développement concomitant. En conséquence, la transposabilité des résultats à la pratique actuelle ne peut être assurée.
- Plusieurs événements indésirables spécifiquement liés au pembrolizumab ou à l'enfortumab vedotin et connus ont été identifiés. Les événements les plus préoccupants, survenus de manière fréquente, ont été les atteintes cutanées, des neuropathies sensorielles périphériques et des arrêts de traitement pour événement indésirable (39,8% vs. 21,5%) ;
- L'absence de données prospectives de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la sous-population de l'indication de l'AMM : les patients non éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine. L'AMM de PADCEV (enfortumab vedotin) comporte déjà cette restriction.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats à la pratique actuelle, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin sur la morbi-mortalité, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## 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

#### → Dans le périmètre du remboursement

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

#### → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

Chez les patients non éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de données robustes dans cette sous-population.

### 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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- Le carcinome urothélial non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique est :
  - Important uniquement chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, compte tenu :
    - de la démonstration d'une supériorité versus la chimiothérapie à base de sels de platine notamment en termes de survie globale et de survie sans progression avec cependant,
    - un profil de toxicité marqué notamment par la survenue fréquente d'atteintes cutanées, des neuropathies sensorielles périphériques, et des arrêts de traitement pour évènement indésirable (39,8% vs. 21,5%) ,
  - Non établi dans les autres situations cliniques, faute de données prospectives.
- Il existe des alternatives médicamenteuses chez les patients en première ligne de traitement du carcinome urothélial avancé ou métastatique.
- Dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique, KEYTRUDA (pembrolizumab) :

- Est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention uniquement chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1) ;
- N'a pas de place dans la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne du carcinome urothélial non résecable ou métastatique dans les autres situations cliniques de l'AMM.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de la prévalence du carcinome urothélial,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de la réponse partielle au besoin identifié et notamment de l'impact supplémentaire démontré sur la mortalité dans l'étude pivot. Toutefois, des préoccupations subsistent principalement sur les toxicités dermatologiques et neurologiques ;
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
  - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

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

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

- **important uniquement « en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine »,**
- **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 à l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable à l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine), dans une étude de phase III randomisée en ouvert, en termes de survie globale avec une différence absolue de +15,4 mois (HR = 0,468 ; IC<sub>95%</sub>[0,376 ; 0,582]), et en survie sans progression de +6,2 mois (HR = 0,450 ; IC<sub>95%</sub>[0,3777 ; 0,538]) ;

et malgré :

- une absence de gain sur le temps jusqu'à la progression de la douleur ;
- un profil de toxicité marqué notamment par la survenue fréquente d'atteintes cutanées, des neuropathies sensorielles périphériques, et des arrêts de traitement pour évènement indésirables (39,8% vs. 21,5%) ;
- une absence de gain démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

**la Commission considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine.**

**Dans les autres situations de l'AMM : Sans objet.**

## 5.5 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique en première ligne de traitement et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

### Données issues de la littérature

En France, le nombre de nouveaux cas en 2023 est estimé à 14 062 pour le cancer de la vessie, et 17 141 pour le cancer du rein (seules les composantes concernant le bassinet et l'uretère seront retenues pour l'estimation de la population cible pour cette indication) en 2023<sup>7</sup>.

La proportion de carcinomes urothéliaux a été estimée à 90% pour le cancer de la vessie (soit 12 656 cas)<sup>16</sup>, et 7% pour le cancer du rein (soit 1 200 cas)<sup>17,9</sup>.

Parmi eux, la proportion de patients métastatiques d'emblée a été estimée à 5%<sup>18</sup>, soit 693 cas métastatiques d'emblée.

Les tumeurs de la vessie peuvent être des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) ou des tumeurs infiltrant le muscle vésical (TVIM). Les TVNIM correspondent aux stades pTis, pTa et pT1. Les TVIM correspondent aux stades pT2, pT3 et pT4. La probabilité d'évolution vers un stade localement avancé/métastatique est différente, entre les tumeurs TVNIM et TVIM.

Dans une étude réalisée sur la période 1997-2011, sur le registre national de Suède du cancer de la vessie, la proportion de patients pT1 (sans infiltration musculaire), par rapport aux patients pT2 + pT3 + pT4 a été d'environ 45%<sup>19</sup>.

Ainsi, sur les 13 163 carcinomes urothéliaux non-métastatiques d'emblée, le nombre de carcinomes urothéliaux avec infiltration musculaire peut être estimé à 7 240 cas par an. Parmi ces 7 240 patients avec infiltration musculaire, l'envahissement ganglionnaire concerne entre 20% et 60% (Pfister C et al, 2013) des patients (soit 1 448 à 4 344 cas).

<sup>16</sup> Bellmunt J. Bladder cancer : ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014

<sup>17</sup> Perez-Montiel D et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol 2006

<sup>18</sup> Saginala K et al. Epidemiology of bladder cancer. Med Sci 2020

<sup>19</sup> Thorstenson A et al. Gender-related differences in urothelial carcinoma of the bladder : a population-based study from the Swedish National Registry of Urinary Bladder Cancer. Scand J Urol 2016

Parmi les 5 923 patients ayant un carcinome urothélial sans infiltration musculaire (pT1), il a été estimé que 10% à 20% (Pfister C et al, 2013) des patients progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (soit entre 592 et 1 185 patients).

**Des données issues d'une analyse du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) réalisée par ASTELLAS – étude EVOLVE 2<sup>20</sup>** dont l'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence et l'incidence du carcinome urothélial localement avancé et métastatique chez les patients pris en charge dans un établissement de santé sur une période de 3 ans, entre 2020 et 2022 sont mentionnées ci-après.

La population de patients avec un CU au stade localement avancé ou métastatique a été estimée sur la base d'un diagnostic de CU avec au moins l'un des 3 critères suivants : diagnostic de métastases, et/ou identification d'un traitement par un produit de la liste sus d'un CU au stade localement avancé ou métastatique et/ou l'administration d'une première chimiothérapie ou d'un premier inhibiteur de checkpoint immunitaire au moins 4 mois après chirurgie.

Entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2022, le nombre de nouveaux patients diagnostiqués (population incidente) a été de 25 217. Parmi ces patients avec un nouveau diagnostic de CU localement avancé ou métastatique, seuls 15 101 patients avaient reçu un traitement de première ligne, soit 60% des patients diagnostiqués parmi lesquels 4 163 en 2020, 4 947 en 2021 et 5 991 en 2022. Les patients non traités présentaient un âge moyen supérieur (78 ans contre 72 ans) et des comorbidités plus nombreuses.

On ne dispose pas de données épidémiologiques précises sur la proportion de patients non éligibles aux sels de platine, par conséquent, la quantification de la population cible peut être considérée comme surestimée.

**La population cible est estimée au maximum à 6 000 patients par an.**

## 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.

### → Autres demandes

La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement.

<sup>20</sup> ASTELLAS. (Mars 2024). A non-intErVentional database analysis Of the epidemiology, patient characteristics, treatment patterns and resource utilization in patients with Locally adVanced and mEtastatic urothelial cancer in France. The EVOLVE-2 FR Study.