

Communiqué aux médias

Swissmedic a autorisé la mise sur le marché du pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) comme traitement de première intention, associé à l'axitinib (Inlyta[®]), du carcinome à cellules rénales avancé¹

- **Swissmedic a accordé son autorisation parce que l'efficacité de l'association pembrolizumab et axitinib s'avère considérablement supérieure à celle du sunitinib dans l'étude de phase III KEYNOTE-426**
- **Le pembrolizumab est le premier inhibiteur du récepteur PD-1 autorisé en Suisse comme élément d'un traitement associé du carcinome à cellules rénales (CCR) pour toutes les catégories de risques de l'IMDC/IKCC.**

Lucerne, le 23 janvier 2020 – MSD (Merck Sharp & Dohme AG) a annoncé dernièrement que Swissmedic avait approuvé l'utilisation de l'inhibiteur de PD-1 pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) comme traitement de première intention du carcinome à cellules rénales avancé, associé à l'inhibiteur de tyrosine kinase axitinib (Inlyta[®]).

L'autorisation s'étend à toutes les catégories de risques de l'«International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium» (IMDC/IKCC). Elle se fonde sur les résultats de l'étude de phase III KEYNOTE- 426.² Chez les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé et recevant le traitement d'association par le pembrolizumab et l'axitinib, on a constaté une réduction de 47% du risque de décès par rapport au sunitinib (HR = 0,53 [IC à 95%: 0,38-0,74]; p = 0,00005). De plus, comparée au sunitinib, l'association pembrolizumab+axitinib a permis d'obtenir une amélioration de la survie sans progression (progression-free survival, PFS) par rapport au sunitinib, avec une réduction de 31% du risque de progression ou de décès par rapport au sunitinib (HR = 0,69 [IC à 95%: 0,57-0,84] ; p = 0,00012). De plus, le taux de réponse objective (TRO) était plus élevé chez les patients traités par le pembrolizumab en association avec l'axitinib à 59% (IC à 95%: 54-64) que dans le groupe traité par le sunitinib à 36% (IC à 95%: 31-40) (p < 0,0001).².

«Le carcinome à cellules rénales avancé compte parmi les cancers dont on risque le plus de mourir et entraîne le décès de la majorité des patients dans les cinq ans après le diagnostic initial», déclare le professeur Thomas Powles, médecin-investigateur responsable de l'étude KEYNOTE-426 et directeur du Barts Cancer Centre à Londres. «Le fait de pouvoir maintenant leur proposer l'association pembrolizumab et axitinib comme traitement de première intention est encourageant».

«L'autorisation de mise sur le marché de l'association pembrolizumab et axitinib pour le traitement du carcinome à cellules rénales avancé marque un tournant important dans nos efforts pour traiter les patients atteints de cette maladie agressive», commente le docteur Scot Ebbinghaus, vice-président, responsable de la recherche clinique des Laboratoires Merck & Co., Inc., à Kenilworth aux États-Unis (MSD en Suisse). «L'existence d'une nouvelle possibilité de le traiter en première intention est particulièrement importante pour les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé et confirme le bien-fondé de la

poursuite de nos efforts pour développer le pembrolizumab dans des domaines thérapeutiques encore vierges».

Raisons de l'autorisation de mise sur le marché

Swissmedic a accordé son autorisation en se basant sur les résultats livrés par KEYNOTE-426, étude multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée par traitement actif, axée sur les effets de l'association pembrolizumab + axitinib sur des patients souffrant d'un carcinome à cellules rénales avancé, indépendamment du statut PD-L1 sur les cellules tumorales et fondée sur la classification par catégorie de risque de l'IMDC.^{1,2} Les patients souffrant d'une maladie auto-immune ou exigeant une immunosuppression étaient exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction des catégories de risques (favorable versus intermédiaire versus défavorable), ainsi que par région géographique (Amérique du Nord versus Europe occidentale versus «reste du monde»). Ses deux critères d'évaluation primaires étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS).¹ Les critères d'évaluation accessoires étaient l'ORR et la durée de réponse (DOR). Pour les besoins de l'étude ont été recrutés 861 patients attribués de façon randomisée (1:1) à l'un des bras de l'étude suivants:

- Administration toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse de 200 mg de pembrolizumab, associée à la prise deux fois par jour par voie orale d'axitinib 5 mg. Ceux des patients ayant bien toléré la prise biquotidienne d'axitinib 5 mg durant deux cycles thérapeutiques consécutifs (c.-à-d. 6 semaines) sans effets secondaires de grade 2 et avec une tension artérielle bien contrôlée de $\leq 150/90$ mmHg, ont pu recevoir une dose d'axitinib augmentée à 7 mg deux fois par jour. L'augmentation à 10 mg deux fois par jour de la dose d'axitinib a été effectuée selon des critères identiques. Dans le but de maîtriser les risques de toxicité, le traitement par axitinib a pu être suspendu ou réduit dans un premier temps à 3 mg deux fois par jour, puis à 2 mg deux fois par jour.
- Sunitinib 50 mg à prendre par voie orale une fois par jour pendant 4 semaines, suivi d'une suspension du traitement pendant deux semaines.

Le traitement par pembrolizumab + axitinib a été poursuivi jusqu'au stade défini par les critères RECIST v1.1 ou à la confirmation en aveugle par un examen centralisé indépendant (BICR) ou par le médecin-investigateur d'une progression de la maladie, jusqu'à l'apparition d'une toxicité insoutenable; ou, dans le cas du pembrolizumab, pendant 24 mois au maximum.ⁱ

Dans l'étude KEYNOTE-426, l'association pembrolizumab + axitinib affiche une amélioration statistique significative de l'OS résultant de la baisse de 37% du risque de décès comparé au sunitinib (HR = 0,53 [IC de 95%: 0,38-0,74]; p = 0,00005). Chez les patients ayant reçu pembrolizumab + plus axitinib (n = 432), ont été relevés 59 événements (14%) contre 97 événements (23%) chez les patients traités par sunitinib (n = 429). La médiane de survie globale (OS) n'a été atteinte dans aucun des deux systèmes thérapeutiques. Pour l'association pembrolizumab+axitinib, on a relevé une amélioration de la survie sans progression et le recul du risque d'aggravation ou de décès de 31% versus sunitinib (HR = 0,69[IC de 95%: 0,57-

ⁱ après examen par le biais d'une revue centralisée en aveugle et indépendante (BICR) selon les critères d'évaluation de la réponse tumorale (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)) v1.1

0,84]; $p = 0,00012$). Chez les patients ayant reçu pembrolizumab + axitinib ont été relevés 183 événements (42%) en comparaison de 213 événements (50%) chez les patients traités par sunitinib. La durée médiane de survie sans progression chez les patients ayant reçu le traitement associé pembrolizumab + axitinib était de 15,1 mois (IC de 95%: 12,6-17,7) et de 11,0 mois (IC de 95%: 8,7-12,5) chez les patients traités par sunitinib. L'ORR relevé dans l'étude s'élevait pour les patients traités par pembrolizumab associé à axitinib s'élevait à 59% (IC de 95%: 54-64), contre 36% dans le bras sunitinib (IC de 95%: 31-40) ($p < 0,0001$). Chez les patients ayant reçu l'association de pembrolizumab + axitinib et/ou sunitinib ont été relevées des réponses entières de 6% et 2% et des réponses partielles de 53% et/ou 34%. La durée médiane de réponse (DOR) n'a pas été atteinte dans le bras du traitement associé (durée: 1,4+ jusqu'à 18,2+); dans le bras sunitinib, elle était de 15,2 mois (durée: 1,1+ jusqu'à 15,4+).

L'étude KEYNOTE-426 a aussi examiné le degré de sécurité que comporte le pembrolizumab associé à l'axitinib pour des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé n'ayant pas été traité auparavant. Chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales avancé ayant reçu l'association pembrolizumab et axitinib, on a relevé des taux plus élevés que prévu d'ALAT et d'ASAT (respectivement 20% et 13%) de grades 3 et 4 que sous pembrolizumab en monothérapie. Les effets secondaires les plus fréquents dans cette population de patients étaient la diarrhée (54%), l'hypertension (%), la fatigue/l'épuisement (38%), l'hypothyroïdie (35%), une diminution de l'appétit (30%), le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (28%), des nausées (28%), un taux accru d'ALAT (27%), un taux accru d'ASAT (26%), dysphonie (25%), toux (21%) et constipation (21%). Des effets secondaires de grade de sévérité 3 - 5 se sont manifestés chez 76% des patients ayant reçu le traitement associé pembrolizumab et chez 7% de ceux traités par sunitinib en monothérapie.

Caractéristiques du carcinome à cellules rénales (CCR)

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est la forme la plus répandue de cancer des reins et représente environ 9 cas sur 10 des maladies rénales. Le CCR atteint environ deux fois plus souvent les hommes que les femmes. Parmi les facteurs de risques pouvant être influencés figurent le tabagisme, le surpoids, le contact avec certains carcinogènes sur le lieu de travail et une tension artérielle élevée. Près de 1000 cas de cancer rénal sont recensés chaque année en Suisse. Le nombre annuel de patients morts de cette maladie est d'environ 300.³

Références

- 1) Information professionnelle sur le pembrolizumab (KEYTRUDA®), www.swissmedicinfo.ch
- 2) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.; for the KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116 - 1127.
- 3) Office fédéral de la statistique. Cancer, nouveaux cas et décès: nombre, taux, âge médian et risque par localisation cancéreuse. Données couvrant les années 2011 à 2015
<https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/maladies/cancer/specifiques.assetdetail.6466409.html>

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Le pembrolizumab est un inhibiteur de protéines programmées 1 (PD-1) de mort cellulaire (Programmed Cell Death 1 Protein), qui renforce la capacité du système immunitaire de détecter les cellules tumorales et de les combattre. Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque simultanément la voie de signalisation PD-1 et de ses ligands,



le PD-L1 et le PD-L2, avec pour effet d'activer les lymphocytes T cytotoxiques, au risque d'attaquer aussi bien les cellules tumorales que les cellules saines.

En Suisse, le pembrolizumab peut être employé chez les adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique.

En Suisse, le pembrolizumab est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome de stade III entièrement résecué.

En Suisse, le pembrolizumab est indiqué en monothérapie dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique chez des adultes dont la tumeur exprime PD-L1 avec un score de proportion tumorale (tumeur proportion score TPS) $\geq 50\%$, sans aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK.

En Suisse, en association avec une chimiothérapie au pémétréxed et au sel de platine, le pembrolizumab est indiqué dans le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, non épidermoïde chez des adultes sans aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK.

En association avec la carboplatine ainsi que soit le paclitaxel, soit le nab-paclitaxel, le pembrolizumab est indiqué en Suisse dans le traitement de première intention du CPNPC épidermoïde au stade métastatique chez les adultes.

Le pembrolizumab est indiqué en Suisse en monothérapie dans le traitement du CPNPC métastatique au stade avancé, après chimiothérapie préalable, chez des adultes dont la tumeur exprime PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$. Les patients présentant des aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK doivent de plus avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant d'être traités par Keytruda.

Le pembrolizumab est indiqué en Suisse dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique réfractaire ou récidivant (LHcrr) chez les adultes ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs.

Le pembrolizumab est indiqué dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les adultes ayant déjà reçu un traitement par chimiothérapie à base de platine.

Le pembrolizumab est indiqué en Suisse comme traitement de première intention, associé à l'axitinib, pour des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (métastatique ou récidivant).

La dose recommandée de pembrolizumab en monothérapie est de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Le pembrolizumab doit être administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Le pembrolizumab ne doit pas être injecté par bol intraveineux ou pression d'occlusion

Lorsque le pembrolizumab est utilisé dans un traitement associé, on tiendra compte des informations professionnelles concernant les produits thérapeutiques concomitants.

Lorsque KEYTRUDA est utilisé dans un traitement associé avec une chimiothérapie, il devrait être administré en premier.

À propos de MSD en Suisse:

Ici en Suisse, 1000 collaborateurs exercent des fonctions nationales et internationales. La division Médecine humaine est responsable de la distribution en Suisse de médicaments sur ordonnance et de produits biopharmaceutiques dans les domaines thérapeutiques de

l'oncologie, du diabète, des maladies cardiovasculaires, des maladies infectieuses (y compris les infections fongiques, la résistance aux antibiotiques, le VIH/sida et l'hépatite C), de l'immunologie, de la santé des femmes et des vaccins pour les enfants, les adolescents et les adultes. MSD est active dans la recherche clinique en Suisse, où elle produit des médicaments pour des essais cliniques dans le monde entier. MSD s'engage également sur le site de Lucerne, notamment avec l'événement annuel «Trendtage Gesundheit Luzern». En 2019, l'entreprise a obtenu pour la septième fois consécutive la certification «Top Employer» en Suisse et pour la quatrième fois le prix «Top Employer Europe».

À propos de MSD dans le monde:

MSD est une raison sociale protégée de Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, U.S.A. MSD est une entreprise biopharmaceutique leader, qui fait des recherches depuis plus d'un siècle pour la vie et développe des médicaments et des vaccins contre les maladies les plus exigeantes dans le monde entier, dont le cancer, les maladies cardiovasculaires, d'Alzheimer ainsi que les maladies infectieuses, y compris le VIH et le virus Ebola.

Pour de plus amples informations: www.msd.ch. Suivez-nous sur [Twitter](#), [LinkedIn](#) et [YouTube](#).

Ces informations sont exclusivement destinées aux professionnels des médias. MSD attire l'attention sur les dispositions du droit pharmaceutique concernant la publicité, en particulier l'interdiction de la publicité auprès du grand public pour les médicaments soumis à prescription médicale.

Bureau de presse MSD Suisse

media.switzerland@merck.com | Tél. 058 618 30 30

Jean-Blaise Defago (Policy & Communications Director)

© 2020 MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Lucerne. Tous droits réservés.

CH-KEY-00244, créé en 01/2020