

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
20 février 2019***Date d'examen par la Commission : 9 janvier 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 23 janvier 2019  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 20 février 2019.****pembrolizumab*****KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

**KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

Laboratoire MSD FRANCE

|                      |  |
|----------------------|--|
| Code ATC             | <b>L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)</b>   |
| Motif de l'examen    | <b>Extension d'indication</b>  |
| Liste concernée      | <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>  |
| Indication concernée | <b>« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. »</b> |

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| SMR                                   | Important dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.  |
| ASMR                                  | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une démonstration d'une supériorité de l'association pembrolizumab (KEYTRUDA) plus chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression ainsi qu'en survie globale, observée lors d'une analyse intermédiaire,</li> <li>- d'un surcroît de toxicité de cette association par rapport à la chimiothérapie seule notamment des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'un patient sur trois dans l'étude,</li> </ul> <p>KEYTRUDA en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine, en traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</p>   |
| ISP                                   | KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.   |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>KEYTRUDA en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine (cisplatine ou carboplatine), est un traitement de première ligne des patients adultes (ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation d'EGFR ou d'ALK et indépendamment du taux d'expression (TPS) du PD-L1. Néanmoins et pour les patients en 1ère ligne de traitement d'un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1 <math>\geq 50\%</math> et éligible à la fois à pembrolizumab en monothérapie et à pembrolizumab, en association à la chimiothérapie compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de donnée de comparaison directe réalisée ou à venir entre ses deux stratégies ;</li> <li>- les résultats d'une comparaison indirecte sur données individuelles qui n'a pas montré de différence significative entre ces deux stratégies en termes d'efficacité ;</li> </ul> <p>La Commission considère que le choix du traitement pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle l'association pembrolizumab plus chimiothérapie.</p> <p>De plus, conformément au RCP de KEYTRUDA, chez les patients âgés de <math>\geq 75</math> ans, le traitement par pembrolizumab en association doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |  |
|--|--|
| AMM  | <p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) <math>\geq</math> 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure</p> <p>27/01/2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq</math> 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK</p> <p>.</p> <p>02/05/2017 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.</p> <p>24/08/2017 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) <math>\geq</math> 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p><b>04/09/2018 : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK (indication à évaluer).</b></p> <p>04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq</math> 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (indication non encore évaluée par la Commission).</p> <p>12/12/2018 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (en cours d'évaluation par la Commission).</p> <p>PGR européen</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>  |
| Classification ATC   | <p>2018</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Agents antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres agents antinéoplasiques</p> <p>L01XC Anticorps monoclonaux</p> <p>L01XC18 pembrolizumab</p>   |

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collectivités de KEYTRUDA dans l'extension d'indication : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, métastatique, non-épidermoïde dont la tumeur ne présente pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. Pour rappel, en 1ère ligne de traitement du CBNPC, quel que soit le statut histologique (épidermoïde ou non épidermoïde), la CT a déjà évalué KEYTRUDA en monothérapie lorsque dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 50$  %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (avis du 17/05/2017).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.

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

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

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

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

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

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$ .

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50$  % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. »

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée de KEYTRUDA est de 200 mg, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer du poumon constitue en France le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme, ainsi que la 1<sup>ère</sup> cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France (Selon les dernières projections, le nombre de nouveaux cas de cancer bronchique est estimé à 49 109 pour l'année 2017).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue deux grands types histologiques : les cancers épidermoïdes (comptant pour 15 à 25% des cas) et les cancers non épidermoïdes (environ 75 à 85% des cas, incluant entre autres : les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

La prise en charge du CBNPC au stade avancé repose sur un traitement systémique. En première ligne, la majorité des patients avec un CBNPC de type non épidermoïde (75 à 85% des cas de CBNPC), à un stade métastatique qui ne présentent de mutation d'ALK ou d'EGFR relève d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : gemcitabine, taxanes (docétaxel et paclitaxel), vinorelbine ou au pemetrexed en cas de type non épidermoïde. Toutefois, l'efficacité de ces traitements est limitée avec des médianes de survie globale de 9 à 11 mois sans traitement de maintenance<sup>1, 2, 3</sup> et d'environ 16 mois en cas de traitement de maintenance lorsque les patients étaient contrôlés à l'issue du traitement d'induction<sup>4</sup>.

Récemment le pembrolizumab en monothérapie a intégré l'arsenal thérapeutique suite à une démonstration de sa supériorité en monothérapie par rapport à une bithérapie à base à sel de platine uniquement pour la sous-population de patients atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale [TPS]  $\geq 50\%$  et indépendamment du type histologique. Cette sous-population compte environ un quart de l'effectif global.

En dépit de ces traitements, les rechutes sont de règle et la médiane de survie globale reste à moins d'un an et demi. De ce fait, le besoin thérapeutique peut être considéré comme partiellement couvert.

---

<sup>1</sup> Moro-Sibilot D, Smit E, De Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer*. 2015;88:215-22

<sup>2</sup> Bennouna J, Havel L, Krzakowski M, Kollmeier J, Gervais R. Oral vinorelbine plus cisplatine as first-line chemotherapy in non-squamous non-small-cell lung cancer: final results of an international randomized phase II study (NAVotrial 01). *Clinical lung cancer* 2014. 15 (4): 258-265.

<sup>3</sup> Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine With cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.

<sup>4</sup> Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Hang Kim J, Krzakowski M et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-lung cancer : a randomised, double-blind, phase 3 study. 2009. 374 (9699): 24-30.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs de KEYTRUDA en première ligne du CBNPC chez les patients avec des tumeurs sans mutation (ni EGFR, ni ALK ni ROS) sont :

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>  | CPT<br>Identique<br>Oui/Non                 | Indication  | Date de<br>l'avis CT<br>(Motif) | SMR       | ASMR<br>(Libellé)  | Prise en<br>charge<br>Oui/Non |
|---|---|---|---------------------------------|-----------|--|-------------------------------|
| <b>CBNPC de tout type histologique</b>  |   |   |                                 |           |  |                               |
| Génériques de<br>cisplatine   | Non<br>Dérivés du<br>platine                | Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastasé   | -                               | -         | -  | Oui                           |
| génériques de<br>carboplatine   |   | Carcinome bronchique à petites cellules   | -                               | -         | -  | Oui                           |
| GEMZAR et ses<br>génériques<br>(gemcitabine)<br><i>Lilly</i>                          | Non<br>Antimétabolite -<br>antipyrimidiques | La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.  |                                 | Important | NA en raison d'une AMM datant 22 juin 1996 (avant le décret 1999 régissant l'ASMR)   | Oui                           |
| TAXOTERE<br>(docétaxel)<br><i>Sanofi-Aventis</i>                                      | Non<br>Poison du fuseau<br>- taxane         | Taxotere est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication. | 21/07/2004                      | Important | En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine. | Oui                           |
| TAXOL<br>(paclitaxel)<br><i>Bristol-Myers<br/>Squibb</i>                              |   | Taxol, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.   | -                               | -         | -  | Oui                           |
| NAVELBINE et<br>ses génériques<br>(vinorelbine)<br><i>Pierre Fabre<br/>Médicament</i> | Non<br>poison du fuseau                     | Cancer du poumon non à petites cellules   |                                 | Important | NA en raison d'une AMM datant du 11/4/1989 (avant le décret 1999 régissant l'ASMR)   | Oui                           |

| CBNPC de type non épidermoïde                                 |   |  |  |           |   |     |
|---|---|--|--|-----------|---|-----|
| ALIMTA<br>(pemetrexed)<br><i>Lilly</i>                        | Non<br>Antimétabolite –<br>analogue de<br>l'acide folique | Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.   | 25/05/2016<br>(réévaluation<br>du SMR et de<br>l'ASMR) | Important | Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en association au cisplatine en doublet de chimiothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.  | Oui |
| PEMETREXED<br>FRESENIUS<br>KABI<br><i>Fresenius Kabi</i>      |   | PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.  | 05/10/2016   | Important | Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ALIMTA.  | Oui |
| AVASTIN<br>(bevacizumab)<br><i>Roche</i>                      | Non<br>Anticorps<br>monoclonal anti-<br>VEGF              | AVASTIN, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.  | 25/05/2016<br>(réévaluation<br>du SMR et de<br>l'ASMR) | Important | Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'AVASTIN, en association à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.                         | Oui |
| Traitement d'entretien dans les CBNPC de type non-épidermoïde |   |  |  |           |   |     |
| ALIMTA<br>(pemetrexed)  | Non<br>Antimétabolite –<br>analogue de<br>l'acide folique | Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.                    | 25/05/2016<br>(réévaluation<br>du SMR et de<br>l'ASMR) | Important | Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après une 1ère ligne de traitement. | Oui |
| PEMETREXED<br>FRESENIUS<br>KABI<br><i>Fresenius Kabi</i>      |   | PEMETREXED FRESENIUS KABI est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. | 05/10/2016   | Important | Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ALIMTA   | Oui |

| Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 |    |   |            |           |  |  |
|---|----|---|------------|-----------|--|--|
| KEYTRUDA<br>(pembrolizumab)<br>monothérapie   | NA | En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK | 17/05/2017 | important | Compte tenu :<br>- de la démonstration de la supériorité de la monothérapie par pembrolizumab (KEYTRUDA) sur la bithérapie à base de sels de platine en termes de survie sans progression ainsi qu'un gain en survie globale observé lors d'une analyse intermédiaire sur ce critère,<br>- des données de l'étude ayant concerné la seule population des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec expression du PD-L1 ≥50%,<br>- d'un meilleur profil de tolérance par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine,<br>KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥50% et ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK |  |

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune information n'a été fournie dans le dossier du laboratoire pour cette rubrique.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats issus de 2 études :

- étude de phase I/II (KEYNOTE 21) dont un des objectifs principaux était la recherche de dose pour réaliser une phase II chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non résécable ou métastatique. Compte tenu de son objectif, elle ne sera pas retenue pour quantifier l'apport du pembrolizumab dans cette indication.
- étude de phase III, KEYNOTE-189 analysée ci-après.
- les résultats de comparaisons indirectes concernant le sous-groupe des patients avec une tumeur exprimant PDL1  $\geq$  50% dans l'étude KEYNOTE-189 et dans l'étude Keynote 024 (cette dernière ayant validé l'AMM du pembrolizumab en monothérapie en première ligne du CBNPC PDL1  $\geq$  50%).

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude de phase III KEYNOTE-189

| Etude                    | KEYNOTE-189; NCT02578680   |
|--------------------------|--|
| Type de l'étude          | Etude de phase III randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine versus cette même chimiothérapie administrée seule (placebo), en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde. A l'issue de 4 cycles de traitement dans chaque groupe, les patients en réponse objective ou dont la maladie a été stabilisée, recevaient un traitement d'entretien (toutes les 3 semaines) soit par pembrolizumab plus pemetrexed ou bien pemetrexed seul pour le groupe comparateur ; un maximum de 31 cycles était prévu.  |
| Date et durée de l'étude | Début de l'étude (1 <sup>er</sup> patient recruté) : 15 février 2016<br>Fin du recrutement (dernier patient recruté) : 6 mars 2017<br>Date de <i>cut-off</i> : 8 novembre 2017<br>Date de gel de la base : 23 décembre 2017 (1 <sup>ère</sup> analyse intermédiaire prévue au protocole)   |
| Objectif de l'étude      | Démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine versus une cette même chimiothérapie administrée seule, en termes de survie sans progression et de survie globale.  |
| <b>METHODE</b>           |  |
| Critères de sélection    | <u>Les patients éligibles pour inclusion dans l'étude étaient :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- des adultes hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus,</li><li>- un diagnostic de CBPNC de type non épidermoïde de stade IV (stade M1a ou M1b selon la 7<sup>ème</sup> édition de la classification de l'<i>American Joint Committee Cancer [AJCC]</i>), confirmé par histologie ou cytologie,</li><li>- la confirmation de l'absence d'indication aux thérapies ciblées (inhibiteur d'ALK et d'EGFR),</li><li>- au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST version 1.1 comme évalué par radiologie par l'investigateur local,</li><li>- l'absence de traitement systémique préalable pour le CBNPC avancé ou métastatique (les patients ayant reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant étaient éligibles si ce traitement avait été terminé au moins 12 mois avant le développement de la maladie métastatique).</li></ul> |

<sup>5</sup> 14.Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378:2078.

- un statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1,
- une espérance de vie d'au moins 3 mois.

Les principaux critères de non inclusion étaient :

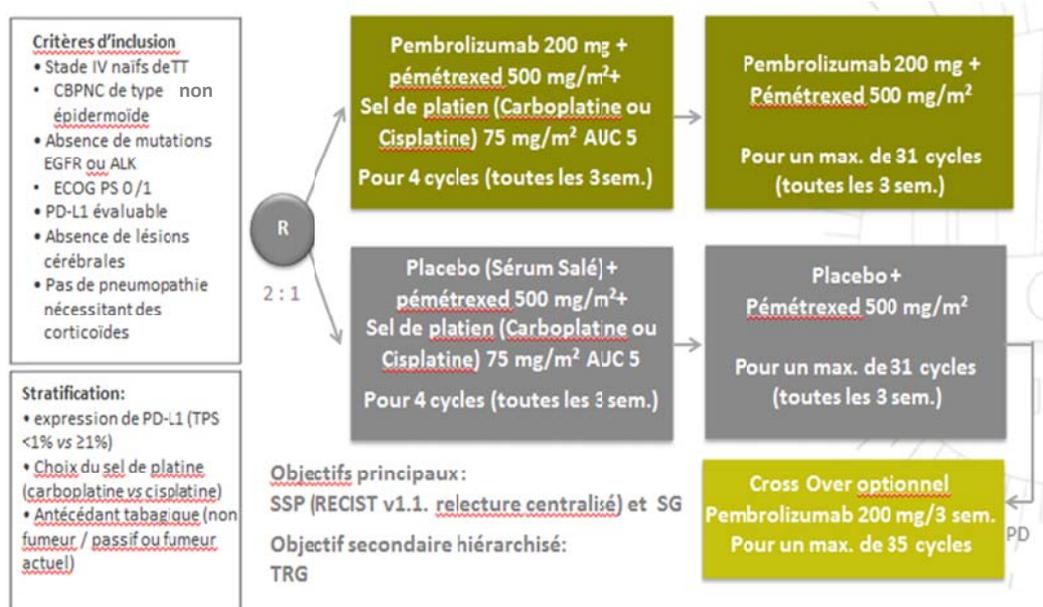
- la prédominance de tumeurs de type épidermoïde (les tumeurs mixtes étaient classées selon le type histologique prédominant),
- un antécédent de traitement pour la maladie métastatique par: chimiothérapie cytotoxique systémique, traitement biologique anticancéreux (par exemple, erlotinib, crizotinib, cetuximab) ou chirurgie majeure dans les 3 semaines avant l'administration de la première dose du traitement d'étude,
- un antécédent de radiothérapie des poumons d'intensité > 30 Gy dans les 6 mois avant l'administration de la première dose du traitement d'étude,
- un antécédent de radiothérapie palliative terminée dans les 7 jours avant la première dose de traitement,
- un antécédent d'autre tumeur excepté si le patient avait bénéficié d'un traitement potentiellement curatif sans signes de récurrence de la maladie pendant 5 ans après l'initiation de ce traitement,
- une impossibilité ou réticence à recevoir une supplémentation en acide folique ou vitamine B12,
- présence de métastases cérébrales non traitées (les patients avec des métastases cérébrales précédemment traitées ainsi que ceux avec des métastases cérébrales asymptomatiques non traitées pouvaient participer à l'étude s'ils remplissaient certains critères spécifiques (cf. Protocole).
- un antécédent de traitement immunologique pour la maladie métastatique ciblant le PD-1, PD-L1/PD-L2 ou d'autres récepteurs ou mécanismes régulant le système immunitaire.

Cadre et lieu de l'étude

143 centres dans 16 pays.

Produits étudiés

**Figure 1 : Etude Keynote 189 – Schéma de l'étude**



Phase de traitement

Les patients sélectionnés étaient randomisés (selon un ratio 2:1) dans les deux groupes de traitement :

Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir un des traitements suivants :

- Pembrolizumab 200 mg plus pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> <sup>6</sup> et, au choix de l'investigateur, cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine ASC 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis pembrolizumab 200 mg et

<sup>6</sup> L'ensemble des patients recevait un traitement approprié en vitamine B12, acide folique et une corticothérapie prophylactique.

pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ;

- Placebo plus pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> et, au choix de l'investigateur, cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine ASC 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, **puis** placebo et pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

En cas de progression documentée de la maladie (confirmée par un comité de revue indépendant [CRI]<sup>7</sup> selon les critères RECIST version 1.1), les patients des deux groupes ayant progressé pouvaient recevoir comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, un traitement par pembrolizumab en monothérapie dans le cadre de la phase de « switch-over » (cf. présentation ci-après) ou un autre traitement au choix de l'investigateur (les réponses ou progressions observées durant ces périodes n'étaient pas pris en compte lors de l'évaluation de la SSP et du TRG).

#### Phase de « switch-over »

En cas de progression radiologique documentée de la maladie évaluée par le CRI selon les critères RECIST version 1.1, les patients éligibles<sup>8</sup> pouvaient poursuivre l'étude lors de la phase de *switch-over* vers des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne ayant démontré leur intérêt :

- les patients initialement randomisés dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie pour lesquels un bénéfice clinique était attendu malgré la progression radiologique pouvaient recevoir du pembrolizumab en monothérapie jusqu'à l'atteinte d'un total de 35 cycles de traitement par pembrolizumab,
- les patients initialement randomisés dans le groupe comparateur pouvaient recevoir un traitement par pembrolizumab en monothérapie (jusqu'à 35 cycles au total). Le traitement par pembrolizumab en monothérapie devait être débuté au plus tôt 21 jours après l'arrêt du traitement.

La phase de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne était poursuivie jusqu'à progression documentée suivante de la maladie, apparition d'un EI non acceptable, apparition d'une maladie sous-jacente empêchant l'administration de doses ultérieures de traitement, décision de l'investigateur, retrait du consentement du patient, grossesse, non-observance du traitement ou pour des raisons administratives ou liées aux procédures de l'étude.

#### Phase de re-traitement

Par ailleurs, certains patients étaient éligibles pour une seconde phase de traitement. Quel que soit le traitement alloué lors de la randomisation, les patients qui obtenaient une réponse complète (RC) confirmée selon les critères RECIST modifiés pour les immunothérapies (irRECIST) pouvaient arrêter le traitement d'étude. Ces patients ainsi que ceux initialement randomisés dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie qui avaient arrêté l'étude après l'atteinte des 35 cycles de traitement prévus au protocole pour des raisons autres que la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité, étaient éligibles pour une seconde phase de traitement (re-traitement).

La participation à cette seconde phase de traitement était à la discrétion de l'investigateur selon l'éligibilité des patients<sup>9</sup>. Lors de cette phase, les patients recevaient au maximum 17

<sup>7</sup> évaluation du CRI en aveugle pour le traitement alloué lors de la randomisation selon les critères RECIST version 1.1.

<sup>8</sup> Les patients éligibles pour le switch-over étaient ceux présentant :

- une progression documentée de la maladie selon le CRI,
- des événements indésirables (EI) dus au traitement (excepté l'alopécie) qui s'étaient améliorés jusqu'à atteindre un stade de sévérité de grade ≤ 1 selon les critères CTCAE,
- un statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1,
- les patients n'ayant pas reçu un traitement systémique autre que la chimiothérapie administrée durant la phase de traitement,
- si nécessaire, une radiothérapie palliative terminée (30 Gy ou moins) depuis au moins 7 jours avant la première dose du traitement de switch-over,

Les patients ayant arrêté définitivement la chimiothérapie en raison d'un EI, de retrait du consentement ou pour toute raison autre que la progression de la maladie, n'étaient pas éligibles pour le switch-over. En cas de nouvelle ou de progression de métastase(s) cérébrale(s), le patient n'était pas éligible pour le switch-over.

Dans le cas où la progression de la maladie était vérifiée de manière centralisée mais que le patient n'est pas éligible pour le switch-over, la levée de l'aveugle pouvait être envisagée après avis du sponsor.

Les patients éligibles pour le switch-over devaient débuter la monothérapie de pembrolizumab au moins 21 jours après leur dernière dose de chimiothérapie, quelle que soit la date de progression.

<sup>9</sup> Tous les patients qui arrêtaient leur traitement avec une maladie stabilisée ou un meilleur résultat étaient éligibles pour recevoir 17 cycles supplémentaires de traitement par pembrolizumab en cas de progression après l'arrêt du traitement

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
|                                    | <p>cycles supplémentaires de pembrolizumab en monothérapie, après la progression radiologique de la maladie. La réponse au traitement ou la progression de la maladie lors de cette seconde phase de traitement n'étaient pas prises en compte lors de l'évaluation de la SSP et du TRG.</p> <p><i>Phase de suivi</i></p> <p>A la fin du traitement, chaque patient était suivi au minimum pendant 30 jours pour la surveillance des événements indésirables (EI). Les EI graves (EIG) étaient recueillis jusqu'à 90 jours après la fin du traitement ou 30 jours si le patient avait débuté un nouveau traitement anticancéreux. Un suivi pour le statut de la maladie était également réalisé jusqu'à l'instauration d'un traitement en dehors du cadre d'une étude, décès, retrait du consentement ou perte de vue.</p>  |
| Co-critères de jugement principaux | <p>Les co-critères de jugement principaux étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la <b>survie globale (SG)</b>, définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause ;</li> <li>- la <b>survie sans progression (SSP)</b> définie par la durée entre la date de randomisation et la date de la première progression documentée de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'évènement survenant le premier. La progression de la maladie était évaluée par le CRI en aveugle pour le traitement alloué lors de la randomisation selon les critères RECIST version 1.1.</li> </ul>  |
| Critères de jugement secondaires   | <p>Un critère de jugement secondaire hiérarchisé était :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le <b>taux de réponse globale (TRG)</b>, défini par la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP). Les réponses étaient évaluées en aveugle par le CRI selon les critères RECIST version 1.1.</li> </ul> <p>Les autres critères de jugement étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la durée de la réponse, évaluée chez les patients ayant obtenu une RC ou RP et, définie comme la durée entre la date de la première réponse documentée au traitement (RC ou RP) et la date de première progression de la maladie ou du décès ;</li> <li>- la tolérance évaluée à partir des critères du National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> version 4.0.</li> </ul> |
| Critères de jugement exploratoires | <p>Les critères de jugement <u>exploratoires</u> étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la SSP, la SG et le TRG selon le taux d'expression du PD-L1,</li> <li>- la SSP, le TRG et la durée de la réponse évalués par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.1 et irRECIST (résultats non présentés dans le dossier mais disponibles dans le CSR),</li> <li>- la SSP2, définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'évènement survenant le premier, après l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux (résultats non présentés dans le dossier),</li> <li>- la qualité de vie évaluée par les 2 questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC</li> </ul>  |

lors de la phase initiale de traitement. Cette période de re-traitement était possible pour les patients qui remplissaient les critères suivants :

- Patients ayant arrêté le traitement initial après l'atteinte d'une réponse complète confirmée évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.1 et ayant reçu :
  - au moins 8 cycles du traitement d'étude avant l'arrêt du traitement,
  - au moins 2 doses de pembrolizumab/placebo au-delà de la date à laquelle la réponse complète a été confirmée,

OU

- Patients ayant obtenu une maladie stable, une réponse partielle ou complète et ayant arrêté le traitement d'étude après l'atteinte des 35 cycles du traitement d'étude (environ 2 ans) pour des raisons autres que la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité

ET

- présentant une progression radiographique de la maladie évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.1 après l'arrêt du traitement initial et :
  - ayant eu la confirmation (après la levée de l'aveugle à la date de la confirmation de la progression de la maladie) d'avoir reçu du pembrolizumab au cours de la période de traitement randomisé,
  - n'ayant reçu aucun nouveau traitement anticancéreux après la dernière dose de traitement, et
  - remplissant tous les critères liés à la tolérance listés dans les critères d'inclusion et aucun de ceux listés dans les critères de non inclusion, ET en cas d'essai est toujours en cours.

Une réponse objective ou une progression de la maladie survenant durant la phase de retraitement n'était pas considéré pour l'analyse principale des critères de jugement.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
|                                 | QLQ-LC13 ainsi que l'échelle EQ-5D complétés par les patients (PRO : <i>Patient-reported outcomes</i> ).  |
| Taille de l'échantillon         | <p>L'étude a été conçue pour démontrer une différence entre les deux groupes sur les co-critères de jugement principaux (SG et SSP) et le principal critère de jugement secondaire (TRG). Les hypothèses retenues pour le calcul de la taille de l'échantillon étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients sont randomisés selon un ratio 2:1,</li> <li>- la période de recrutement est estimée à 12 mois,</li> <li>- la durée de SSP suit une loi exponentielle dans le groupe contrôle (chimiothérapie seule), avec une durée médiane de 6,5 mois selon des données historiques,</li> <li>- la durée de SG suit une loi exponentielle dans le groupe contrôle, avec une durée médiane de 13 mois selon des données historiques,</li> <li>- le taux de sortie mensuel est estimé à 0,35% pour la SSP et la 0,1% pour la SG.</li> </ul> <p>Le recrutement de 570 patients était nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude. A la date du dernier amendement du protocole, 616 patients avaient été recrutés.</p>  |
| Méthode de randomisation        | <p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 2:1.</p> <p>Les patients étaient stratifiés lors de la randomisation selon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le statut tabagique (patients n'ayant jamais fumé <i>versus</i> anciens fumeurs/patients toujours fumeurs),</li> <li>- le sel de platine administré (cisplatine <i>versus</i> carboplatine),</li> <li>- le statut PD-L1 avant la randomisation (score de proportion tumorale [TPS] <math>\geq 1\%</math> <i>versus</i> <math>&lt;1\%</math> ; note : les patients avec un statut PD-L1 non évaluables étaient inclus dans le groupe TPS <math>&lt; 1\%</math>).</li> </ul>   |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>Les patients étaient évalués aux semaines 6 (<math>42 \pm 7</math> jours) et 12 (<math>84 \pm 7</math> jours), puis toutes les 9 semaines (<math>63 \pm 7</math> jours), avec réalisation d'examen d'imagerie pour évaluer la réponse au traitement pendant les 48 premiers jours puis toutes les 12 semaines (<math>84 \pm 7</math> jours) par la suite. Les décisions relatives aux traitements étaient basées sur les critères d'évaluation irRECIST (immune-related RECIST).</p> <p>Tous les examens d'imagerie réalisés pendant l'étude étaient évalués par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle pour le traitement alloué lors de la randomisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Population d'analyse</u></b></li> </ul> <p>Les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la population en intention-de-traiter (population ITT), définie par tous les patients randomisés ; les patients étaient analysés selon le traitement alloué lors de la randomisation.</p> <p>Les analyses principales de la qualité de vie étaient conduites sur la population PRO FAS définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant complété au moins une évaluation PRO.</p> <p>Un taux d'observance était défini à chaque visite d'intérêt et par groupe par le rapport entre le nombre de patients ayant complété au moins un item de l'un des questionnaires rapporté au nombre de patients susceptibles de répondre à ce questionnaire (population PRO FAS excluant certains patients<sup>10</sup>).</p> <p>Les analyses de la tolérance ont été réalisées sur la population de tolérance définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients étaient analysés selon le traitement effectivement reçu lors de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Analyse statistique</u></b></li> </ul> <p>Trois analyses de l'efficacité étaient prévues au protocole incluant : deux analyses intermédiaires de la SSP et la SG, et une analyse finale de la SG (tableau 1).</p> <p>La première analyse intermédiaire de l'efficacité (analyse intermédiaire de la SSP et la SG) devait être réalisée après la fin du recrutement et la survenue d'environ 370 événements de SSP (progression de la maladie ou décès). Le TRG était testé lors de cette analyse en cas de significativité statistique des tests de SG et SSP.</p> <p>La seconde analyse intermédiaire de l'efficacité (analyse finale de la SSP et analyse intermédiaire de la SG) devra être réalisée après la survenue d'environ 468 événements de SSP.</p> |

<sup>10</sup> Concernent les patients pour lesquels la visite n'était pas programmée ou pour lesquels les questionnaires n'étaient pas disponibles dans leur langue, les patients décédés ou les patients ayant arrêté l'étude pour événement indésirable, progression de la maladie, perdue de vue, sur décision médicale, par retrait du consentement, survenue d'une grossesse, violation de protocole, non compliant à l'étude.

L'analyse finale de l'efficacité (analyse finale de la SG) sera réalisée après la survenue d'environ 416 décès.

**Tableau 1 : Etude Keynote 189 – Résumé des analyses prévues au protocole**

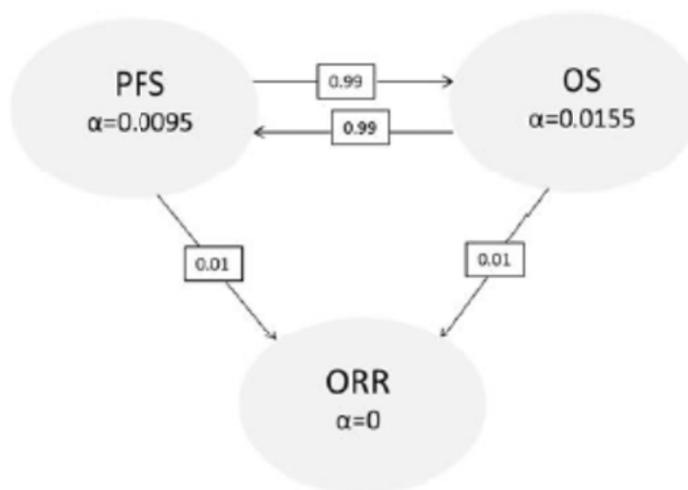
| Type d'analyse | Critère clé pour l'analyse  | Nombre d'événements et délai attendus avant l'analyse   | Objectif principal de l'analyse  |
|----------------|---|---|--|
| AI1            | SSP et SG   | <u>Nombre d'événements</u> :<br>Environ 370 événements de SSP (dont environ 242 décès),<br><br><u>Délai de l'analyse</u> :<br>Environ 19 mois après le recrutement du 1 <sup>er</sup> patient.              | • Démonstration de la supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie en termes de SSP et SG (puis TRG en cas de démonstration de la supériorité des deux critères précédents) |
| AI2            | SSP et SG<br>(Analyse finale de la SSP et Analyse intermédiaire de la SG) | <u>Nombre d'événements</u> :<br>Environ 468 événements de SSP, soit environ (dont environ 332 décès)<br><br><u>Délai de l'analyse</u> :<br>Environ 26 mois après le recrutement du 1 <sup>er</sup> patient. | • Démonstration de la supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie en termes de SSP et SG (puis TRG en cas de démonstration de la supériorité des deux critères précédents) |
| AF             | SG  | <u>Nombre d'événements</u><br>Environ 416 décès dans les deux groupes d'étude<br><br><u>Délai de l'analyse</u> :<br>environ 35 mois après le recrutement du 1 <sup>er</sup> patient.                        | • Démonstration de la supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie en termes SG   |

AI1 : 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire ; AI2 : 2<sup>nde</sup> analyse intermédiaire ; AF : analyse finale

Contrôle du risque alpha

Afin de tenir compte de la multiplicité des hypothèses et des analyses (2 analyses intermédiaires et 1 analyse finale), le risque alpha global était strictement contrôlé à partir de la méthode graphique de Maurer et Bretz <sup>11</sup> (Figure 2).

**Figure 2 : Etude Keynote 189 – Stratégie d'allocation du risque alpha**



Le risque alpha initialement alloué pour évaluer la SSP et la SG lors de l'étude était de 0,0095 et 0,0155, respectivement. Pour chacun de ces critères, le risque alpha disponible pour les analyses intermédiaires/finales était calculé à partir de la fonction de dépense de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. En cas d'atteinte de la significativité statistique de la SSP et de la SG, une procédure de réallocation du risque alpha était effectuée et le TRG était testé

<sup>11</sup> Maurer W, Bretz F. Multiple testing in group sequential trials using graphical approaches. Stat Biopharm Res 2013;5(4):311-20.

à un seuil de significativité de 0,025.

A la date de gel de base pour la première analyse intermédiaire de l'efficacité (cut-off du 8 novembre 2017), le nombre observé d'événements de SSP et SG était de 410 et 235, respectivement. Les seuils de significativité statistique calculés pour les analyses de la SSP et de la SG étaient de 0,00559 et 0,00128, respectivement.

#### Puissance des tests statistiques

Les calculs de puissance ont été initialement réalisés sur la base du recrutement prévu de 570 patients sur 12 mois et, du ratio de randomisation 2:1 entre le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et le groupe chimiothérapie. Lors des dernières modifications du plan d'analyse statistique (amendement général n°7 du 6 novembre 2017), les calculs de puissance ont été actualisés afin de tenir compte du nombre de patients effectivement inclus (616 patients sur 13 mois).

En considérant que 370 événements de SSP seraient observés lors de la première analyse intermédiaire (AI1), l'étude pouvait démontrer une différence de 30% (HR=0,7) entre le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et le groupe chimiothérapie seule sur la SSP avec une puissance de 72% environ et à un seuil de significativité de 0,0095 ou avec une puissance d'environ 84% environ et à un seuil de significativité de 0,025 (test unilatéral).

En considérant que 242 patients seraient décédés lors de l'AI1, l'étude pouvait démontrer une différence de 30% entre les deux groupes (HR=0,7) sur la SG avec une puissance de 37% environ et à un seuil de significativité de 0,0155 ou avec une puissance de 47% environ et à un seuil de significativité de 0,025 (test unilatéral).

Compte-tenu du recrutement de 616 patients, l'étude pouvait démontrer une différence sur le TRG (en supposant un TRG de 60% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 45% dans le groupe chimiothérapie seule) avec une puissance de 89% à un seuil de significativité de 0,025 (test unilatéral réalisé en cas de significativité de la SSP et de la SG).

- **Méthodes statistiques**

Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation des critères de jugement de l'efficacité sont présentées dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2 : Etude Keynote 189 – Résumé des principales méthodes statistiques**

| Critère de jugement   | Méthode statistique   | Imputation des données manquantes   |
|---|---|---|
| <b>Co-critères de jugement principaux</b>   |   |   |
| <b>SG</b>   | <p><u>Comparaison pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule</u><br/>Test du log-rank stratifié (critères de stratification lors de la randomisation)</p> <p><u>Calcul du HR et IC95% associé :</u><br/>Modèle de Cox stratifié (critères de stratification lors de la randomisation) avec une méthode d'Efron pour le calcul de la vraisemblance partielle</p> <p><u>Estimation de la médiane de SSP :</u><br/>Méthode de Kaplan-Meier</p> | définie par le modèle (censure à la date du dernier contact en vie connu)   |
| <b>SSP</b><br>(évaluée par le CRI en aveugle selon les critères RECIST version 1.1) | <p><u>Comparaison pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule</u><br/>Test du log-rank stratifié (critères de stratification lors de la randomisation)</p> <p><u>Calcul du HR et IC95% associé :</u><br/>Modèle de Cox stratifié (critères de stratification lors de la randomisation) avec une méthode d'Efron pour le calcul de la vraisemblance partielle</p> <p><u>Estimation de la médiane de SSP :</u><br/>Méthode de Kaplan-Meier</p> | Censure à la date de la dernière évaluation de la maladie pour les patients sans progression et toujours en vie, et n'ayant pas initié un nouveau traitement. |

| <b>Critères de jugement secondaires</b>   |   |  |
|---|---|--|
| <b>TRG</b><br>(évaluée par le CRI en aveugle selon les critères RECIST version 1.1) | <u>Comparaison pembrolizumab versus chimiothérapie :</u><br>Méthode de Miettinen and Nurminen stratifiée avec pondération pour la taille de l'échantillon | Les patients ayant des données manquantes sont considérés comme étant non répondeurs |
| <b>DDR</b>  | <u>Estimation de la médiane de DDR :</u><br>Méthode de Kaplan-Meier   | Seules les données des patients ayant obtenu une RC ou PR sont inclus dans l'analyse |

**Analyses en sous-groupes**

Afin de déterminer l'impact de certaines variables sur l'effet du traitement, des analyses en sous-groupes ont été réalisées pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse globale (un sous-groupe n'était pas analysé si son effectif était <10% de la population ITT). Les sous-groupes évalués étaient définis par les variables suivantes :

- catégorie d'âge (<65 ans, ≥ 65 ans),
- indice de performance ECOG (0, 1),
- genre (femme, homme),
- origine ethnique (caucasienne, non caucasienne),
- région géographique (Etats-Unis, autres pays),
- statut tabagique (patients n'ayant jamais fumé, ancien fumeur/patients continuant à fumer),
- métastases cérébrales à l'inclusion (oui, non),
- expression du PD-L1, selon les différents seuils de stratification :
  - o TPS inconnu, TPS < 1% ou TPS ≥ 1%,
  - o TPS inconnu, TPS < 50% ou TPS ≥ 50%,
  - o TPS inconnu, TPS <1%, 1% ≤ TPS <50%, TPS ≥ 50%
- sel de platine (cisplatine, carboplatine).

## Résultats

Un total de 616 patients a été randomisé selon un ratio 2:1 :

- 410 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie,
- 206 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient : un âge médian de 64 ans (49 % âgés de 65 ans ou plus) ; 59 % des hommes ; 94 % de type caucasien et 3 % de type asiatique ; 43% et 56 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement ; 31 % étaient PD-L1 négatif (TPS < 1 %) ; et 18 % avaient des métastases cérébrales traitées ou non traitées à l'inclusion.

**Tableau 3 : Etude Keynote 189 – Caractéristiques des patients (population ITT ; cut-off du 8 novembre 2017)**

|  | <b>Pembrolizumab +<br/>Chimiothérapie<br/>N=410</b> | <b>Chimiothérapie<br/>seule<br/>N=206</b> | <b>Total<br/>N=616</b> |
|--|---|---|------------------------|
| <b>Caractéristiques démographiques</b>               |   |   |                        |
| <b>Genre, n (%)</b>                                  |   |   |                        |
| Homme  | 254 (62,0)  | 109 (52,9)                                | 363 (58,9)             |
| Femme  | 156 (38,0)  | 97 (47,1)                                 | 253 (41,1)             |
| <b>Age, années</b>                                   |   |   |                        |
| Moyenne (ET)   | 63,2 (9,4)  | 62,8 (9,1)                                | 63,1 (9,3)             |
| Médiane (minimum-maximum)                            | 65,0 (34-84)  | 63,5 (34-84)                              | 64,0 (34-84)           |
| Age ≥ 65 ans   | 213 (52,0)  | 91 (44,2)                                 | 304 (49,4)             |
| Age ≥ 75 ans   | 35 (8,5)  | 22 (10,7)                                 | 57 (9,3)               |
| <b>Origine ethnique, n (%)</b>                       |   |   |                        |
| Caucasienne  | 387 (94,4)  | 194 (94,2)                                | 581 (94,3)             |
| Asiatique  | 10 (2,4)  | 8 (3,9)                                   | 18 (2,9)               |
| Afro-américaine                                      | 11 (2,7)  | 3 (1,5)                                   | 14 (2,3)               |
| Autre/manquante                                      | 2 (0,5)   | 1 (0,5)                                   | 3 (0,5)                |
| <b>Région</b>  |   |   |                        |
| Union européenne, n (%)                              | 243 (59,3)  | 131 (63,6)                                | 374 (60,7)             |
| Hors union européenne, n (%)                         | 167 (40,7)  | 75 (36,4)                                 | 242 (39,3)             |
| <b>Statut tabagique, n (%)</b>                       |   |   |                        |
| Patients n'ayant jamais fumé                         | 48 (11,7)   | 25 (12,1)                                 | 73 (11,9)              |
| Ancien fumeur/patient toujours fumeur                | 362 (88,3)  | 181 (87,9)                                | 543 (88,1)             |
| <b>Caractéristiques cliniques</b>                    |   |   |                        |
| <b>Histologie, n (%)</b>                             |   |   |                        |
| Adénocarcinome                                       | 394 (96,1)  | 198 (96,1)                                | 592 (96,1)             |
| CBNPC non autrement spécifié                         | 10 (2,4)  | 4 (1,9)                                   | 14 (2,3)               |
| Autre  | 6 (1,5)   | 4 (1,9)                                   | 10 (1,6)               |
| <b>Taille de la tumeur à l'inclusion (mm)</b>        |   |   |                        |
| Médiane  | 84,0 (11,5 - 422,1)                                 | 87,2 (19,3 – 466,5)                       | 86,0 (11,5 – 466,5)    |
| <b>Présence de métastases cérébrales, n (%)</b>      |   |   |                        |
|  | 73 (17,8)   | 35 (17,0)                                 | 108 (17,5)             |
| <b>Statut PD-L1 à l'inclusion, n (%)</b>             |   |   |                        |
| < 1%   | 127 (31,0)  | 63 (30,6)                                 | 190 (30,8)             |
| ≥ 1%   | 260 (63,4)  | 128 (62,1)                                | 388 (63,0)             |
| ≥1-49%   | 128 (31,2)  | 58 (28,2)                                 | 186 (30,2)             |
| ≥50%   | 132 (32,2)  | 70 (34,0)                                 | 202 (32,8)             |
| Statut non évaluable                                 | 23 (5,6)  | 15 (7,3)                                  | 38 (6,2)               |
| <b>Score ECOG, n (%)</b>                             |   |   |                        |
| 0  | 186 (45,4)  | 80 (38,8)                                 | 266 (43,2)             |
| 1  | 221 (53,9)  | 125 (60,7)                                | 346 (56,2)             |
| 2  | 1 (0,2)   | 0 (0,0)                                   | 1 (0,2)                |
| Donnée manquante                                     | 2 (0,5)   | 1 (0,5)                                   | 3 (0,5)                |
| <b>Sel de platine administré dans l'étude, n (%)</b> |   |   |                        |
| Cisplatine   | 113 (27,5)  | 58 (28,2)                                 | 171 (27,8)             |
| Carboplatine   | 297 (72,4)  | 148 (71,8)                                | 445 (72,2)             |
| <b>Traitements antérieurs, n (%)</b>                 |   |   |                        |
| Radiothérapie  | 84 (20,5)   | 46 (22,3)                                 | 130 (21,1)             |
| Radiothérapie thoracique                             | 28 (6,8)  | 20 (9,7)                                  | 48 (7,8)               |
| Traitement adjuvant                                  | 25 (6,1)  | 14 (6,8)                                  | 39 (6,3)               |
| Traitement néoadjuvant                               | 5 (1,2)   | 6 (2,9)                                   | 11 (1,8)               |

Les résultats disponibles sont issus d'une première analyse intermédiaire avec un suivi médian de 10,5 mois (0,2 à 20,4 mois).

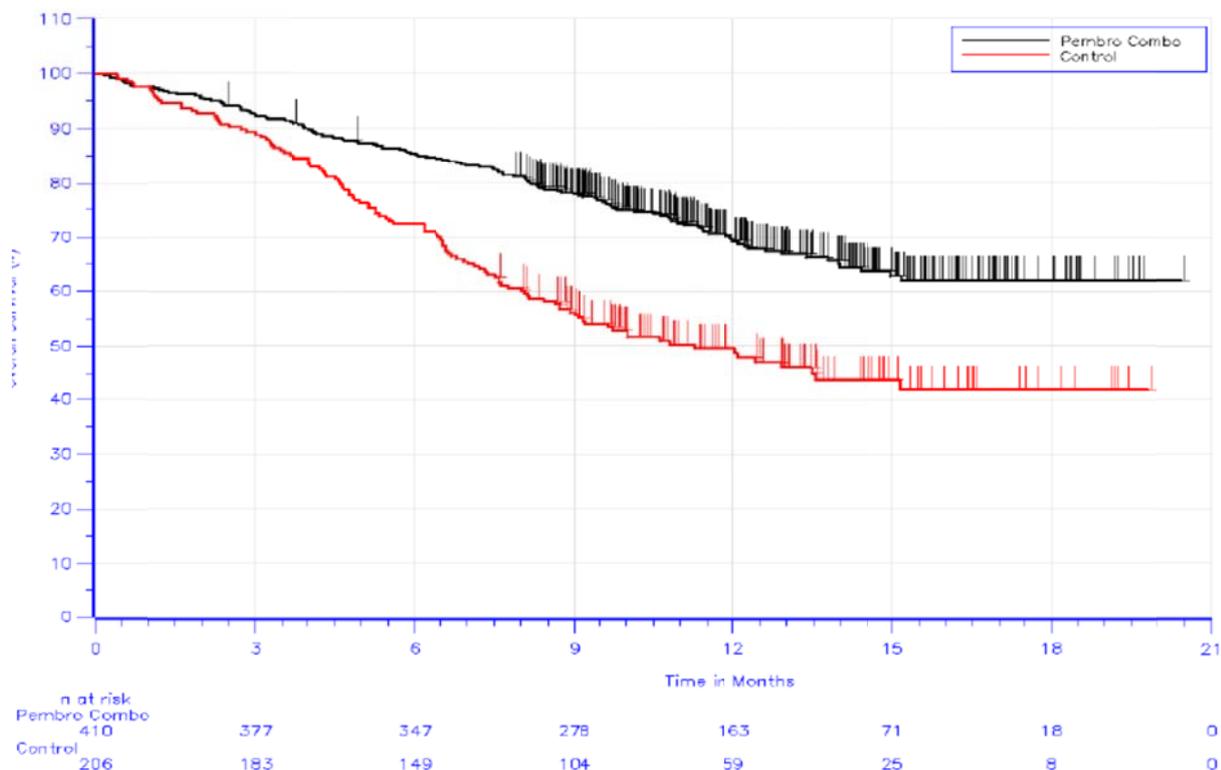
### Co-critère de jugement principal : survie globale

La médiane de survie globale (cf figure 3) estimée selon la méthode de Kaplan-Meier n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et a été de 11,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR=0,49, IC95% : [0,38 ; 0,64]).

Un total de 235 (38%) décès avaient été rapportés :

- 127 (31,0%) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie,
- 108 (52,4%) dans le groupe chimiothérapie seule.

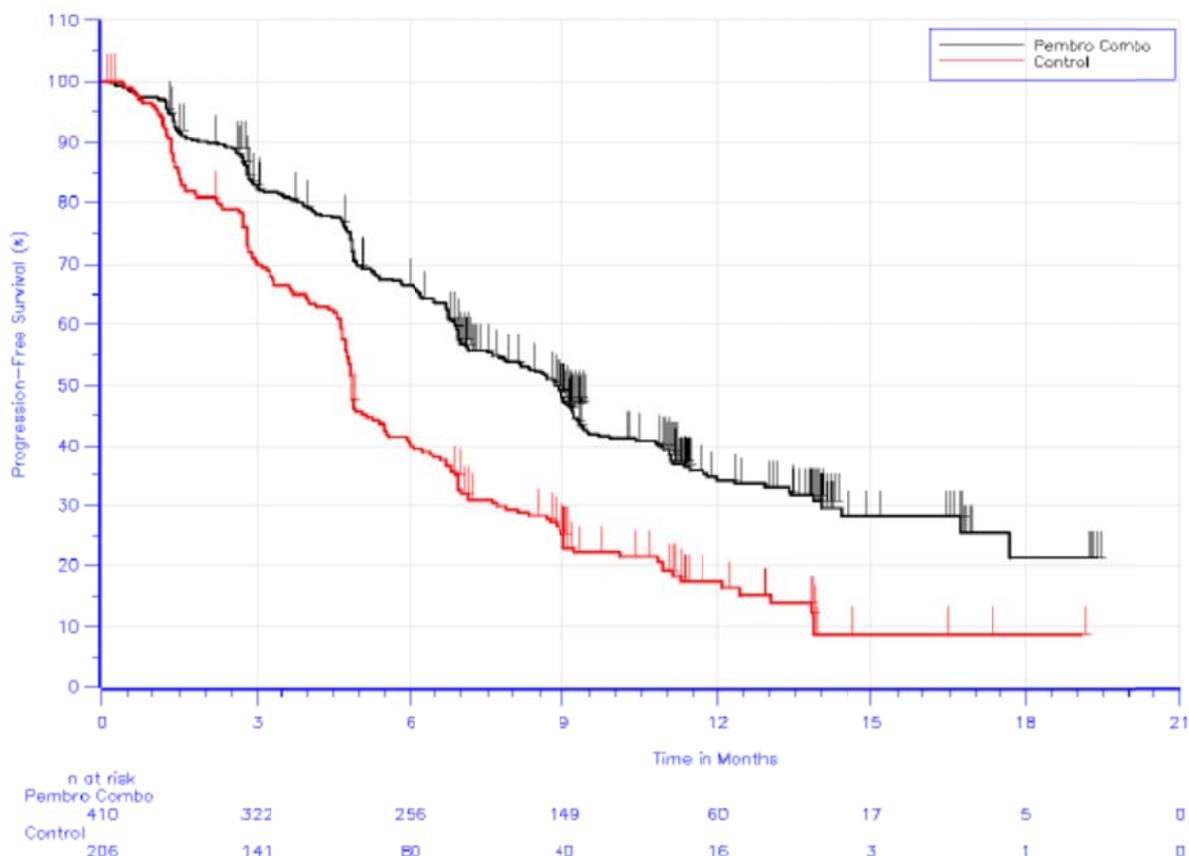
**Figure 3: Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT ; Première analyse intermédiaire du 8 novembre 2017)**



### Co-critère de jugement principal : survie sans progression

La médiane de survie sans progression, évaluée par un comité indépendant (cf figure 3) a été de 8,8 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 4,9 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 3,9 mois en faveur de l'association pembrolizumab + chimiothérapie (HR=0,52 ; IC95% : [0,43 ; 0,64]).

**Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée en aveugle par le CRI (population ITT ; cut-off du 8 novembre 2017)**



Pembro Combo : pembrolizumab + chimiothérapie ; Control : chimiothérapie seule.

## ► Résultats sur les critères secondaires de jugement

### ➤ Critère secondaire de jugement hiérarchisé : taux de réponse globale

Le taux de réponse globale (complète ou partielle) a été de 47,6% (dont 2% de réponse complète) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 18,9% (dont 1% de réponse complète) dans le groupe chimiothérapie seule.

### ➤ Durée de la réponse

Parmi les patients ayant obtenu une réponse globale:

- la durée médiane de la réponse a été de 11,2 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 7,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule,
- le délai médian jusqu'à l'obtention d'une réponse a été de 2,2 mois sous pembrolizumab + chimiothérapie et de 1,4 mois sous chimiothérapie seule.

### Switch-over et traitement de deuxième ligne

Sur les 119 patients randomisés dans le groupe chimiothérapie seule et ayant arrêté le traitement d'étude en raison d'une progression de la maladie, 67 (56,3%) ont reçu pembrolizumab en monothérapie dans le cadre du switch-over (après progression de la maladie confirmée par le CRI).

Parmi les 150 patients randomisés dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et ayant arrêté le traitement d'étude en raison d'une progression de la maladie, aucun patient (0%) n'a reçu pembrolizumab en monothérapie dans le cadre du switch over.

## 8.1.2 Données de comparaison indirecte

Les deux études pivots de phase III ayant évalué le pembrolizumab en monothérapie (Keynote 024) et en association à la chimiothérapie (Keynote 189) ont été conduites en parallèle. De ce fait, la réalisation d'une étude de phase III comparant le pembrolizumab en monothérapie versus le pembrolizumab en association à la chimiothérapie n'a pas été possible. Aussi, une comparaison indirecte basée sur les données individuelles de ces 2 essais a été menée sur la survie globale et la survie sans progression.

### ► Méthode

#### ➤ Population d'analyse

Les données individuelles des essais Keynote 189 (cut off 8 novembre 2017) et Keynote 024 (données mises à jour, cut-off 10 juillet 2017) sont utilisées dans cette comparaison indirecte.

Les patients non épidermoïdes et avec un score élevé de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) sont sélectionnés dans les deux études, soit :

- dans la Keynote 189, les patients avec un TPS  $\geq 50\%$ ,
- dans la Keynote 024, les patients présentant un CBNPC non-épidermoïde.

Dans les 2 essais, dans le bras chimiothérapie, les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de sel de platine associé au pemetrexed sont retenus.

#### ➤ Méthode statistique

La méthodologie peut être résumée en deux étapes :

- 1- Rendre comparable les patients sélectionnés des 2 études pivots et conduire une analyse de survie via un modèle de Cox pondéré pour les 2 études, afin d'assurer l'hypothèse de transitivité
- 2- Appliquer la méthode de Bucher pour estimer les HR des 2 traitements.

#### **Rendre comparables les patients sélectionnés.**

Les populations dans les deux essais et les quatre bras de traitement ont été ajustées en pondérant les covariables connues pour influencer le résultat.

La méthode de pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (IPTW) a été appliquée pour calculer les poids sur les données au niveau du patient. Les quatre bras de traitement considérés pour la régression logistique multinomiale étaient :

1. KN189 - pembrolizumab + bras de chimiothérapie ;
2. KN189 - bras chimiothérapie ;
3. KN024 - bras pembrolizumab ;
4. KN024 - bras chimiothérapie.

Toutes les covariables connues pour influencer le résultat ont été utilisées pour calculer le score de propension :

- les facteurs de stratification des études : chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine vs carboplatine) et statut tabagique (patients n'ayant jamais fumé versus anciens fumeurs/patients toujours fumeurs) qui étaient des critères de stratification de la Keynote 189 et le statut de performance (PS) ECOG (0 vs 1) qui était un critère de stratification de la Keynote 024.
- et d'autres modificateurs d'effets supplémentaires : âge, sexe, stade métastatique M1B (oui vs non), métastase cérébrale (oui vs non), région (Europe, Amérique du Nord, Reste du monde).

L'inverse du score de propension calculé pour chaque sujet représentait le poids pour ce sujet.

Au total, 202 patients présentant une histologie non épidermoïde et un score PD-L1 élevé ( $\geq 50\%$ ) ont été sélectionnés dans l'étude Keynote 189, incluant 132 sujets dans le bras pembrolizumab + chimiothérapie pemetrexed et sel de platine et 70 dans le bras de chimiothérapie.

Au total, 199 patients présentant une histologie non épidermoïde et un score PD-L1 élevé ( $\geq 50\%$ ) ont été sélectionnés dans l'étude Keynote 24, incluant 97 sujets dans le bras monothérapie au pembrolizumab et 102 patients dans le bras de chimiothérapie (Carboplatine / Cisplatine + Pemetrexed).

### **Application de la méthode de Bucher pour la comparaison indirecte**

Le bras contrôle de chimiothérapie des deux études a été utilisé comme référence et la méthode de Bucher a été appliquée pour estimer la comparaison indirecte, après ajustement des populations et des bras de traitement en utilisant une pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW).

#### **➤ Résultats**

Dans la population des patients présentant un CBNPC non épidermoïde et un taux d'expression du PD-L1  $\geq 50\%$ , les résultats estimés sur la survie globale et la survie sans progression suggèrent une absence de différence statistique entre un traitement associant pembrolizumab à la chimiothérapie pemetrexed et sel de platine et un traitement par Keytruda en monothérapie, avec les hazard ratio suivants :

- Survie globale : HR = 0,65 ; IC95%=[0,33, 1,28].
- Survie globale ajustée sur le switch-over : le HR se situe entre 0,52 et 0,80 ;
- Survie sans progression : HR = 0,69 ; IC95%=[0,40, 1,19].

Pour les résultats « non significatifs » (comparaisons indirectes qui ne montrent pas de différence significative), c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être surtout discutée ici. De tels résultats « inconclusifs » sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées.

Enfin, aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les traitements ci-dessus n'a été proposée (une méta-analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire).

En conclusion, ces résultats ne permettent pas de hiérarchiser ces deux traitements en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules.

## **08.2 Qualité de vie**

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement exploratoires de l'étude pivot (cf. protocole de l'étude pivot). Par conséquent, aucune conclusion ne peut être retenue en termes de qualité de vie.

## **08.3 Tolérance**

Dans l'étude pivot KEYNOTE-189, l'incidence d'arrêt d'un des traitements pour événement indésirable (EI) a été de 27,7% dans le groupe pembrolizumab plus chimiothérapie et de 14,9% dans le groupe chimiothérapie seule. La fréquence des EI de grades 3 à 5 liés au traitement (48,4% versus 39,6%) ou les EIG (18,8% versus 9,4%) ont tous augmenté chez les patients traités par pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à ceux recevant uniquement une chimiothérapie.

Les patients traités par pembrolizumab + chimiothérapie ont présenté une fréquence plus élevée de diarrhée d'origine médicamenteuse (20,1% contre 11,7%), de thrombocytopenie (14,8% contre 11,7%), de larmoiement (12,7% contre 8%), de constipation (16,8% vs 11,4%), d'éruption cutanée (14,8% contre 9,8%), d'augmentation de l'alanine aminotransférase (11,3% contre 9,1%), d'augmentation de la créatinine sanguine (9,2% contre 6,1%), de neutropénie fébrile (5,3% contre 1,5%), d'atteinte rénale aiguë (3,7% vs 0,4%), de pyrexie (6,1% vs 1,9%), de dysgueusie (10% vs 8%), d'œdèmes périphériques (7,8% vs 5,7%). De plus, une augmentation du taux d'événements

d'origine immunologique liées au pembrolizumab a été généralement rapportée dans le schéma thérapeutique combiné par rapport au traitement par pembrolizumab en monothérapie, notamment une pneumonie inflammatoire (4,1% contre 3,1% dans les données regroupées de tolérance dans le cadre de son association à la chimiothérapie en comparaison à 1,1% pour les données regroupées pour la chimiothérapie seule) et une néphrite (1,4% dans l'étude contre 0,2% observée sous pembrolizumab seul et 0% dans les données regroupées pour la chimio seule).

Des différences de tolérance entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes ont été observées dans tous les groupes de traitement, mais apparaissent partiellement plus prononcées dans les données de tolérance groupées (par exemple chez les sujets atteints de 75 à 84 ans, 73,2% d'EI de grades 3 à 5, 17,1% de décès dus à des EI, 31,7% d'arrêts de traitement liés à un effet indésirable, 24,4% d'arrêts dus à des effets indésirables graves). De plus, chez les sujets âgés de 75 à 84 ans, un taux élevé d'événements cardiovasculaires (34,1%) et cérébrovasculaires (12,2%) a été observé dans les données groupées pour cette association (comparé à 8,3% et 0%, respectivement, pour les données groupées de la chimiothérapie seule). Ainsi, la tolérance du traitement de cette association pembrolizumab plus chimiothérapie à base de sels de platine chez les sujets de  $\geq 75$  ans pourrait être remise en question, mais la taille de l'échantillon de ce sous-groupe (57 patients âgés de  $\geq 75$  ans) semble limitée pour tirer des conclusions fiables. Néanmoins, un doute légitime subsiste compte tenu de ces données.

## 08.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée, en double-aveugle, a évalué l'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (cisplatine ou carboplatine) versus cette même chimiothérapie administrée seule, en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde. A l'issue de 4 cycles de traitement dans chaque groupe, les patients répondeurs recevaient un traitement d'entretien (toutes les 3 semaines) soit par pembrolizumab plus pemetrexed ou bien pemetrexed seul pour le groupe comparateur ; un maximum de 31 cycles était prévu.

Un total de 616 patients a été randomisé selon un ratio 2:1 :

- 410 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie,
- 206 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient : un âge médian de 64 ans (49 % âgés de  $\geq 65$  ans) ; 43% et 56 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement ; 31 % étaient PD-L1 négatif (TPS < 1 %) et 18 % avaient des métastases cérébrales traitées ou non traitées à l'inclusion.

Lors d'une analyse intermédiaire, la médiane de survie globale (co-critère de jugement principal) estimée selon la méthode de Kaplan-Meier n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et a été de 11,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR=0,49, IC95% : [0,38 ; 0,64]).

La médiane de survie sans progression (évaluation par un comité indépendant) a été de 8,8 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 4,9 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 3,9 mois en faveur de l'association pembrolizumab + chimiothérapie (HR=0,52 ; IC95% : [0,43 ; 0,64]).

Le taux de réponse globale (complète ou partielle) a été de 47,6% (dont 2% de réponse complète) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 18,9%(dont 1% de réponse complète) dans le groupe chimiothérapie seule.

La fréquence des événements (EI) de grades 3 à 5 liés au traitement (48,4% versus 39,6%) ou les EI graves (18,8% versus 9,4%) ont tous augmenté chez les patients traités par pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à ceux recevant uniquement une chimiothérapie.

La Commission souligne les points suivants :

- Chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1  $\geq 50\%$ , la Commission regrette qu'aucune étude de comparaison directe entre pembrolizumab en monothérapie (avis du 17/05/2017) et pembrolizumab, en association à la chimiothérapie n'ait été

prévue dans le plan de développement de KEYTRUDA. Une comparaison indirecte de ces deux stratégies a été réalisée et n'a pas permis de hiérarchiser ces deux traitements. En termes de tolérance, la Commission souligne que le profil de toxicité de pembrolizumab + chimiothérapie est plus défavorable que celui de pembrolizumab en monothérapie ;

- La tolérance du traitement de cette association pembrolizumab plus chimiothérapie à base de sels de platine chez les sujets de  $\geq 75$  ans demeure questionnable du fait d'une augmentation de la toxicité suggérée par une analyse en sous-groupe (n=57) notamment celle des événements cardiovasculaires (34,1%) et cérébrovasculaires (12,2%) qui a été observée dans les données groupées pour cette association (comparé à 8,3% et 0%, respectivement, pour les données groupées de la chimiothérapie seule). Par ailleurs, le RCP de KEYTRUDA mentionne « Les données d'efficacité et de sécurité chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans sont limitées. Chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans, le traitement par pembrolizumab en association doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel (voir rubrique 5.1 du RCP) » ;

- La Commission regrette l'absence de donnée de qualité de vie méthodologiquement recevable ;

- On note aussi que l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie comme traitement d'entretien dans cette étude a été pour une durée maximale de 31 cycles (toutes les 3 semaines) ou 24 mois et que le RCP en vigueur (rubrique posologie) préconise une utilisation jusqu'à progression sans limitation de durée.

Compte tenu d'un gain en survie sans progression et en survie globale démontré par l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule au prix d'une toxicité majorée dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie et en l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie, il est attendu un impact de KEYTRUDA en association à la chimiothérapie sur la morbi-mortalité dans le CBNPC non épidermoïde. Chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1  $\geq 50\%$ , l'impact sur la morbi-mortalité de KEYTRUDA en association à la chimiothérapie comparé au pembrolizumab en monothérapie n'est pas quantifiable en l'absence de donnée de comparaison directe.

En conséquence, KEYTRUDA en association à la chimiothérapie apporte une réponse au besoin médical non couvert identifié, tout particulièrement chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1  $< 50\%$ .

## 08.5 Programme d'études

L'ensemble des études en cours est cité en annexe 1.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires<sup>12</sup> (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK ou réarrangement de ROS1), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences des patients.

➤ En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou d'ALK ou bien d'un réarrangement de ROS1, chez les patients sans comorbidités majeures et avec un indice de performance ECOG de 0 à 2 :

- Chez les patients dont les cellules tumorales expriment fortement le ligand PD-L1 (score de proportion tumorale [TPS]  $\geq$  50%), le pembrolizumab en monothérapie est le traitement de référence en première ligne<sup>13</sup>.
- Chez les autres patients, le traitement de référence en première ligne est une chimiothérapie (4 à 6 cycles) associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : pemetrexed, gemcitabine, taxanes (docétaxel ou paclitaxel), vinorelbine<sup>14</sup>.
  - Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 sont notamment : cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, cisplatine-vinorelbine, carboplatine-paclitaxel.
  - Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type non-épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 sont : cisplatine-pemetrexed, cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-nab-paclitaxel (+/- bévacicumab).
  - Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un indice de performance égal à 2 ou âgés de  $\geq$  70 ans et avec un indice de performance de 0 à 2, quelle que soit l'histologie de la tumeur, sont : des doublets à base de carboplatine ou l'une des chimiothérapies suivantes en monothérapie : gemcitabine, vinorelbine ou docétaxel.

Chez les patients avec un CBNPC de type non-épidermoïde, ayant une réponse partielle ou une maladie stable et un indice de performance de 0 à 1 après la chimiothérapie d'induction (4 à 6 cycles), il peut être proposé :

- la poursuite d'un des traitements utilisés en première ligne (pemetrexed ; stratégie dite « maintenance de continuation »).
- l'utilisation d'une autre molécule de chimiothérapie (pemetrexed) que celles utilisées lors de l'induction (stratégie dite « switch maintenance »).

➤ En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou d'ALK, chez les patients avec un indice de performance ECOG de 3 à 4, il est recommandé de recourir aux meilleurs soins de support.

**Place de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine : KEYTRUDA en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine (cisplatine ou carboplatine), est un traitement de première ligne des patients adultes (ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation d'EGFR ou d'ALK et indépendamment du taux d'expression (TPS) du PD-L1. Néanmoins et pour les**

<sup>12</sup> Lors du diagnostic, une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu en cas de : cancer non épidermoïde de stade III et IV, et de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs de stade III et IV.

La recherche systématique des 5 mutations et translocations suivants, est recommandée : EGFR, KRAS, B Raf, HER2, et translocation ALK/ROS1.

<sup>13</sup> Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016. 27 (5): v1-v27. eUpdate 28 June 2017.

<sup>14</sup> Référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 12ème édition. Mise à jour 2018.

patients en 1ère ligne de traitement d'un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1  $\geq$  50% et éligible à la fois à pembrolizumab en monothérapie et à pembrolizumab, en association à la chimiothérapie compte tenu de :

- l'absence de donnée de comparaison directe réalisée ou à venir entre ses deux stratégies ;

- les résultats d'une comparaison indirecte sur données individuelles qui n'a pas montré de différence significative entre ces deux stratégies en termes d'efficacité ;

La Commission considère que le choix du traitement pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celui de l'association pembrolizumab plus chimiothérapie.

De plus, conformément au RCP de KEYTRUDA, chez les patients âgés de  $\geq$  75 ans, le traitement par pembrolizumab en association doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC de type non épidermoïde à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (cf. paragraphe dédié).

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de son incidence estimée à 49 109 cas par an,
- du besoin médical partiellement couvert,
- d'un gain en survie sans progression et en survie globale démontré par l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule au prix d'une toxicité majorée dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie,
- de l'absence de démonstration d'un gain en qualité de vie (données fournies purement exploratoires sur ce critère),
- du profil de tolérance avec notamment des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'un patient sur trois sous cette association,

KEYTRUDA en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA est important dans l'extension d'indication : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une démonstration d'une supériorité de l'association pembrolizumab (KEYTRUDA) plus chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression ainsi qu'en survie globale, observée lors d'une analyse intermédiaire,
- d'un surcroît de toxicité de cette association par rapport à la chimiothérapie seule notamment des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'un patient sur trois dans l'étude,

**KEYTRUDA en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine, en traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.**

## 010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication en association à la chimiothérapie, est représentée par l'ensemble des adultes atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde métastatique, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique et ne présentant pas de mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK ou de ROS.

Selon les dernières projections, le nombre de nouveaux cas de cancer bronchique est estimé à 49 109 pour l'année 2017 en France à 49 109 nouveaux cas.

Une estimation haute et une basse sont actuellement disponibles concernant la proportion de CBNPC de type non épidermoïde en France. Tout d'abord, l'étude KBP-2010-CPHG<sup>15</sup> réalisée sur 7051 patients pris en charge dans 119 centres hospitaliers généraux français à partir de 2010 a montré que 56,9% des patients diagnostiqués avec un cancer bronchique étaient atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde, soit 27 943 patients (estimation haute). Il s'agissait d'adénocarcinomes (45,4%), de carcinomes à grandes cellules (10,7%) et d'adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire (0,8%). Par ailleurs, l'InCa estimait qu'au minimum 75% des cancers bronchiques étaient des CBNPC parmi lesquels 40% seraient des adénocarcinomes (incluant les adénocarcinomes bronchiolo-alvéolaires) et 20% des carcinomes à grandes cellules. Au total, les CBNPC de type non épidermoïde représenteraient 45% des patients avec un cancer bronchique, soit 22 100 patients (estimation basse).

Selon l'étude KBP-2010-CPHG, 67,8% des patients atteints d'un cancer bronchique étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb et IV), soit entre 14 983 et 18 945 patients. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, environ 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde en 1<sup>ère</sup> ligne est estimée entre 22 980 et 26 950 patients en France.

D'après le dernier rapport d'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers (données de 2013)<sup>16</sup>, les mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK sont retrouvées dans environ 13,5% des CBNPC avancée. L'incidence du réarrangement ROS1 a été estimée à 1,3% selon les données de l'InCa de 2014. Les patients ne présentant pas de mutations tumorales EGFR ou ALK ou ROS représentent donc 85,2% des patients atteints de CBNPC avancé, soit 19 579 à 22 960 patients. On prenant en compte les comorbidités, la chimiothérapie est réalisée dans environ 90% des cas<sup>17</sup>.

**Au total, la population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est estimée à 17 600 à 20 600 patients par an.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK » et à la posologie de l'AMM.**

<sup>15</sup> Locher C, Debieuvre D, Coëtmeurc D et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. 2013;81(1):32-8.

<sup>16</sup> Inca, Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013.

<sup>17</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo du 3 février 2016.

A titre indicatif pembrolizumab fait actuellement l'objet d'essais de phase III dans le cancer bronchique (hors études disposant de résultats en phase de suivi) :

- 1 A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)
- 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091)
- 3 A Multinational, Multicenter, Phase III, Randomized Open-label Trial of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Previously Treated Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer - China