

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
9 octobre 2019***Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 juillet 2019
a fait l'objet d'une audition le 9 octobre 2019.****pembrolizumab*****KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

B/1, flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

KEYTRUDA 50 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1, flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. »

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 épidermoïde.
ASMR	<p>Compte-tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association pembrolizumab (KEYTRUDA) plus chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression et de survie globale (co-critères de jugement principaux) lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole, - du gain en survie globale important (+ 4,6 mois), observé lors d'une analyse intermédiaire à l'issue d'un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo, - de la transposabilité limitée des données de l'étude KEYNOTE-407 à la population française compte-tenu du fait que 40 % des patients aient reçu l'association nab-paclitaxel + carboplatine, non citée par les recommandations nationales, - de l'absence de donnée robuste de qualité de vie, <p>KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel en première ligne de traitement des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</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 par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel est un traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>A noter que l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie comme traitement d'entretien dans cette étude a été pour une durée maximale de 35 cycles (toutes les 3 semaines) et que le RCP en vigueur (rubrique posologie) préconise une utilisation jusqu'à progression sans limitation de durée.</p> <p>La Commission regrette l'absence de données robustes permettant de comparer le pembrolizumab en monothérapie et l'association pembrolizumab + chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %. La Commission considère que le choix entre ces deux traitements pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle de l'association pembrolizumab plus chimiothérapie, l'évolutivité de la maladie ainsi que l'âge du patient.</p> <p>En effet, chez les patients âgés de ≥ 75 ans, conformément au RCP de KEYTRUDA et aux données exploratoires suggérant une toxicité aggravée (17 % de décès dus à un EI, 34,2 % d'arrêts de traitement liés à un EI et des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez 31,6 % et 9,2 % des patients respectivement), le traitement par pembrolizumab + chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<p>AMM</p>	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure</p> <p>27/01/2017 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK</p> <p>02/05/2017 : EI <u>en monothérapie</u> 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 <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. 24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>04/09/2018 : <u>en association</u> 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.</p> <p>04/09/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 05/06/2019) .</p> <p>12/12/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (avis de la CT du 26/06/2019).</p> <p>11/03/2019 : EI <u>en association</u> au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (indication faisant l'objet du présent avis)</p> <p>L'AMM est associée à un PGR européen. Plusieurs études de suivi (PAES) sont en cours (cf. rubrique « 08.5. Programme d'études » de cet avis)</p>
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>

Classification ATC	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Agents antinéoplasiques
	L01X	Autres agents antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux
	L01XC18	pembrolizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités KEYTRUDA sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des divers services publics dans une nouvelle indication : en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.

Pour rappel, KEYTRUDA dispose des AMM suivantes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), indépendamment du type histologique :

- en monothérapie en 2^{ème} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (AMM du 29/07/2016) : la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport au docétaxel (avis du 3 mai 2017¹)
- en monothérapie en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (AMM du 27/01/2017) : la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR III par rapport à la bithérapie à base de sels de platine (avis du 17 mai 2017²)

KEYTRUDA dispose également d'une AMM spécifique dans le CBNPC métastatique non-épidermoïde en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK : la Commission a octroyé un SMR important (chez les patients ayant un statut ECOG de 0 ou 1) et une ASMR III en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (avis du 20 février 2019³).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

¹ Avis de la Commission du 3 mai 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15634_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_Avis3_modifiele03052017_CT15634.pdf [accédé le 27/05/2019]

² Avis de la Commission du 17 mai 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf [accédé le 27/05/2019]

³ Avis de la Commission du 20 février 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf [accédé le 27/05/2019]

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, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.

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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

Posologie de KEYTRUDA en association :

« La dose recommandée de KEYTRUDA dans le cadre d'un traitement en association est de 200 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

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 est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme⁴. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁵ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme⁴.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 85 % des types histologiques de cancer bronchique⁶ parmi lesquels 15 à 25 % sont des carcinomes épidermoïdes⁷, concernés par l'indication évaluée de KEYTRUDA en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel.

La prise en charge actuelle du CBNPC épidermoïde métastatique en 1^{ère} ligne de traitement repose sur un traitement systémique par chimiothérapies associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'un de molécules suivantes : taxanes (docétaxel et paclitaxel), gemcitabine ou vinorelbine. Les progressions rapides sont fréquentes sous ces traitements et la médiane de survie globale inférieure à 1 an^{8,9,10}.

La recherche systématique de mutation n'est pas recommandée^{11,12,13} chez les patients atteints de carcinome épidermoïde, hormis dans de rares situations (carcinome épidermoïde survenant chez des non-fumeurs ou forme histologique mixte de type adénosquameuse) compte-tenu de leur faible incidence (environ 3% des patients présentant une mutation EGFR¹¹). En cas de mutation, le traitement de 1^{ère} ligne reposera sur une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) selon l'anomalie détectée (alectinib, ceritinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, gefitinib, crizotinib).

En cas d'expression tumorale PD-L1 élevée (correspondant à un score de proportion tumorale [TPS] ≥ 50%) et en absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK identifiée, le pembrolizumab en monothérapie est un traitement de première intention.

Compte-tenu du mauvais pronostic du CBNPC épidermoïde au stade métastatique avec des médianes de survie globale de moins d'un an, il persiste un besoin à disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et améliorant la qualité de vie des patients. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

⁴ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p.

⁵ HAS - Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaire – 2013

⁶ Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017.

⁷ Avis de la Commission du 3 février 2016 - OPDIVO. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14655_OPDIVO_PIC_INS_Avis3_CT14655.pdf [accédé le 03/07/2019]

⁸ Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 ;16 :763-74.

⁹ Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 :3449-57

¹⁰ Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. for the KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 : 2040-51

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Non Small Cell Lung Cancer – version 3.2019

¹² Planchard D., Popat S, Kerr S et al. ESMO. Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 : iv192-iv237, 2018

¹³ Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA sont les traitements indiqués en première ligne du CBNPC épidermoïde métastatique en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

Compte-tenu de la faible incidence des formes mutées EGFR/ALK dans le carcinome de type épidermoïde (environ 3% des patients présentant une mutation EGFR^{11,12}), les inhibiteurs de tyrosine kinase ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT Identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis CT (Motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
CBNPC de tout type histologique						
Génériques de cisplatine	Non Dérivés du platine	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	-	-	-	Oui
Génériques de carboplatine		Carcinome bronchique à petites cellules	-	-	-	Oui
GEMZAR et ses génériques (gemcitabine) <i>Lilly</i>	Non Antimétabolite - antipyrimidiques	Indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.	-	Important	NA	Oui
TAXOTERE et ses génériques (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non Poison du fuseau - taxane	Indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. En association au cisplatine, 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 (EI)	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 et ses génériques (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i>		En association avec le cisplatine, 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 ses génériques (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non poison du fuseau	Cancer du poumon non à petites cellules	-	Important	NA	Oui
CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK						
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD France</i>	Oui	<u>En monothérapie</u> 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 (EI)	Important	Compte tenu : - 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, - 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 $\geq 50\%$, - d'un meilleur profil de tolérance par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine, 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) $\geq 50\%$ et ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, ASMR : amélioration du service médical rendu, EI : extension d'indication, Ins. : inscription, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

A noter que la spécialité VIZIMPRO (dacomitinib) a obtenu une AMM le 2 avril 2019 en monothérapie pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent, dans l'attente de l'évaluation par la Commission.

Le nab-paclitaxel a l'AMM en association avec le carboplatine dans le traitement de première ligne du CBNPC chez les patients adultes qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie. Le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription de cette spécialité dans cette extension d'indication¹⁴, cette spécialité n'a pas été évaluée par la Commission et n'est pas prise en charge par la solidarité nationale cette indication. Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent, dans l'attente d'une évaluation par la Commission, et bien qu'il ne soit pas cité par les recommandations nationales^{13,15} en tant que traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique épidermoïde.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA sont les médicaments cités.

¹⁴ Avis de la Commission du 7 septembre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15296_ABRAXANE_PIS_EL_NON_DEMANDEE_Avis1_CT15296.pdf [accédé le 28/06/2019]

¹⁵ Couraud S, Weteel V, Tanchon F. et al. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules – 15^{ème} édition, 2019

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

KEYTRUDA a obtenu l'AMM aux Etats-Unis en octobre 2018 et au Japon en janvier 2019 dans la même indication.

KEYTRUDA est pris en charge dans cette indication dans les 3 pays suivants : Royaume-Uni, Allemagne et Belgique.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données disponibles pour l'évaluation du pembrolizumab en association à la chimiothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne du carcinome épidermoïde reposent sur une étude pivot de phase III (KEYNOTE-407), ayant évalué le pembrolizumab par rapport à un placebo, en association à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel ou nabpaclitaxel chez des patients atteints de CBNPC épidermoïde métastatique en 1^{ère} ligne.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte ayant évalué le pembrolizumab en association à une chimiothérapie par rapport au pembrolizumab en monothérapie chez les patients exprimant fortement le PD-L1 (TPS \geq 50%). Les résultats sont présentés à la rubrique « 8.1.2. Autres données ».

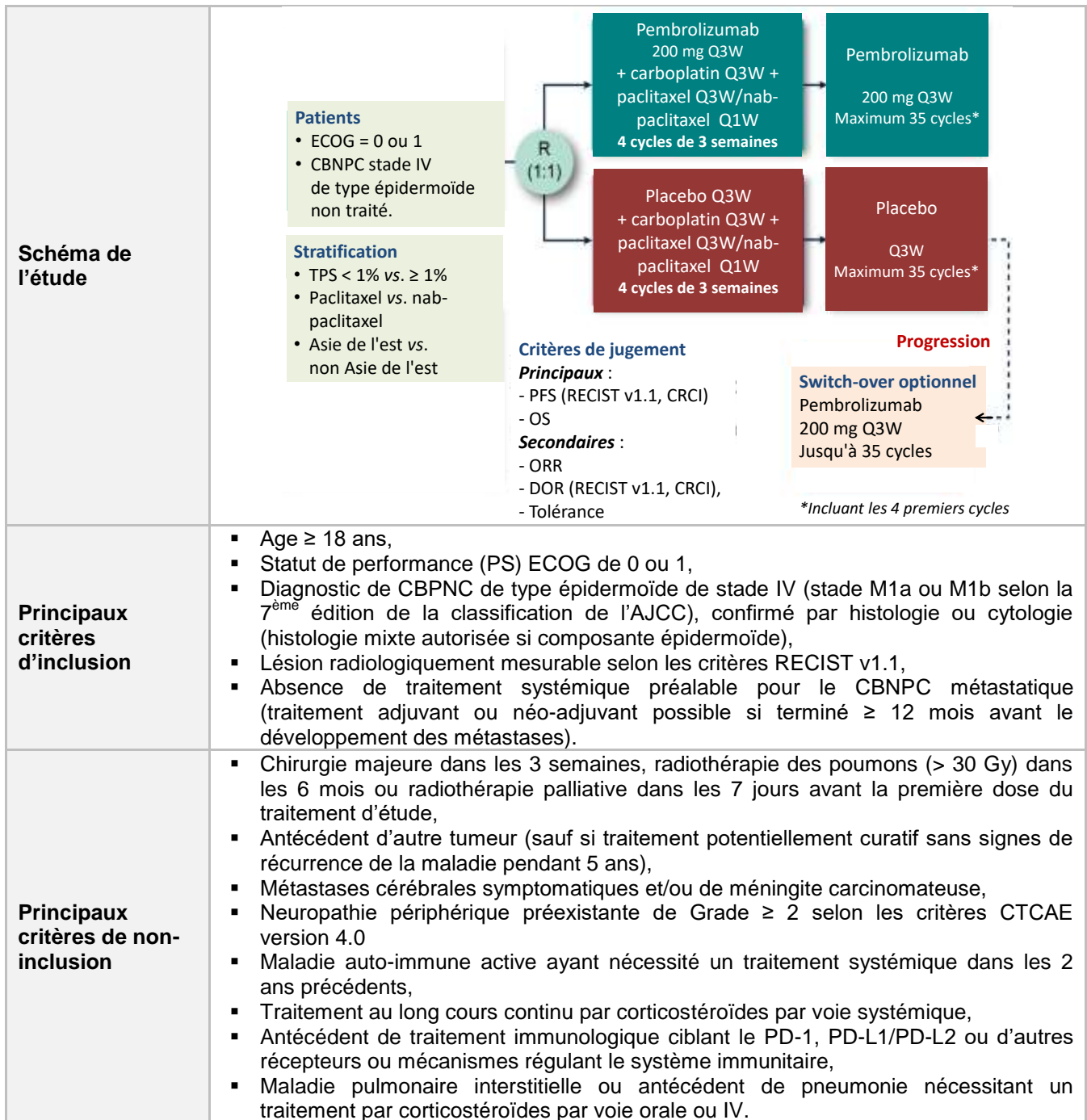
08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Etude pivot KEYNOTE-407

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude KN-407 ¹⁶
<i>Clinicaltrials.gov</i>	NCT02775435
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) du pembrolizumab (KEYTRUDA) par rapport à un placebo, en association à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel ou nabpaclitaxel chez des patients adultes (ECOG 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique (stade IV) de type épidermoïde en 1 ^{ère} ligne (non préalablement traités pour leur maladie métastatique).
Type d'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, randomisée en double aveugle, en deux groupes parallèles
Date et durée de l'étude	Etude en cours <u>1^{er} patient inclus</u> : 19 août 2016 <u>Dernière visite du dernier patient inclus</u> : 3 avril 2018 (date de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole)
Cadre et lieu de l'étude	125 centres dans 17 pays (10 centres en France ayant inclus 10% des patients [n=56])

¹⁶ Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. for the KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379:2040-2051



<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés en deux groupes (ratio 1 : 1) et traités par :</p> <p><u>Groupe Pembrolizumab en association :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 200 mg IV (J1) + doublet de chimiothérapie [carboplatine ASC 6 mg/mL/min (J1) + paclitaxel 200 mg/m² (J1) ou nab-paclitaxel 100 mg/m² (J1, J8, J15)] Q3W pendant 4 cycles (J1=J21)¹⁷ - puis Pembrolizumab 200 mg IV (J1) Q3W pendant un maximum de 35 cycles (J1=J21) ou jusqu'à la survenue d'un des critères d'arrêt du traitement* <p><u>Groupe Placebo en association :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo (J1) + doublet de chimiothérapie [carboplatine AUC 6 mg/mL/min (J1) + paclitaxel 200 mg/m² (J1) ou nab-paclitaxel 100 mg/m² (J1, J8, J15)] Q3W pendant 4 cycles (J1=J21) - puis Placebo (J1) Q3W pendant un maximum de 35 cycles (J1=J21) ou jusqu'à la survenue d'un des critères d'arrêt du traitement* <p><i>* les critères d'arrêt du traitement étaient définis comme le premier évènement entre l'apparition d'un EI non acceptable, la progression documentée de la maladie, l'apparition d'une maladie sous-jacente empêchant l'administration du traitement, la décision de l'investigateur, une grossesse confirmée, la non observance du traitement ou des procédures de l'étude ou une décision administrative</i></p> <p>En cas de progression de la maladie confirmée par le comité de relecture centralisée indépendant (CRCI) selon les critères RECIST 1.1, une levée de l'aveugle pouvait avoir lieu et les patients ayant progressé pouvaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit recevoir un traitement de 2^{ème} ligne, - soit poursuivre le traitement par pembrolizumab en monothérapie jusqu'à 35 cycles au total (pour les patients du groupe pembrolizumab) - ou débiter le pembrolizumab en monothérapie dans le cadre d'un « switch-over » jusqu'à 35 cycles au total (pour les patients du groupe placebo). <p>A noter que les patients ayant une progression radiologique mais cliniquement stables (absence de signes et symptômes cliniques, absence de dégradation du PS-ECOG...) pouvaient poursuivre le traitement à l'étude jusqu'à ce que la progression soit confirmée par un examen d'imagerie réalisé ≥ 28 jours après le premier examen ayant montré la progression.</p>
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Randomisation centralisée selon un ratio 1:1 (pembrolizumab ou placebo) et stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le choix du taxane par l'investigateur (paclitaxel vs. nab-paclitaxel), - le niveau d'expression tumorale de PD-L1 (score de proportion tumorale TPS < 1% vs. ≥ 1%) - et la région géographique (Asie de l'est vs. Reste du monde).
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre la randomisation et la première progression de la maladie (évaluée par le CRCI selon les critères RECIST v1.1) ou le décès quelle qu'en soit la cause ▪ Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause (censure à la date du dernier contact pour les patients dont le décès n'a pas été documenté au moment de l'analyse)
<p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de réponse objective (TRO) défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évaluées par le CRCI selon les critères RECIST v1.1. ▪ Durée de la réponse (DRO) définie comme le délai entre la première réponse au traitement (RC ou RP) et la progression ou le décès évalués par le CRCI selon les critères RECIST v1.1 (censure à la date du dernier bilan tumoral pour les patients dont la progression ou un décès n'ont pas été documentés au moment de l'analyse). ▪ SSP et TRO évalués par le CRCI selon les critères RECIST v1.1 selon le niveau d'expression tumorale de PD-L1 (TPS < 1% vs. ≥ 1%) ▪ SG évaluée selon le niveau d'expression tumorale de PD-L1 (TPS < 1% vs. ≥ 1%) ▪ Qualité de vie évaluée par les patients selon les questionnaires spécifiques QLQ-C30¹⁸ et QLQ-LC13¹⁹ et générique EQ5D-3L²⁰.

¹⁷ Le pembrolizumab était administré avant la chimiothérapie le jour 1.

Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 30 % entre les deux groupes de traitement lors de l'analyse finale (HR = 0,7), les valeurs attendues dans le groupe placebo étant de 7 mois pour la SSP et 12 mois pour la SG et celles dans le groupe traité étant de 10 mois pour la SSP et 17,1 mois pour la SG, avec 415 événements de SSP attendus et 361 décès, <u>le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 560</u> pour obtenir une puissance d'environ 92 % avec un risque α de 0,015 pour la SSP et 0,025 pour la SG (en tenant compte du taux annuel de sortie d'essai estimé à 3% pour la SSP et 1% pour la SG, du contrôle du risque alpha pour la multiplicité des tests, de la réalisation de trois analyses intermédiaires et d'une période de recrutement de 15,5 mois)																									
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyses intermédiaires et finale</u> Quatre analyses de l'efficacité ont été prévues au protocole, incluant trois analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale. La seconde analyse intermédiaire (faisant l'objet de la présente évaluation) a concerné l'évaluation des deux co-critères de jugements principaux (SG et SSP). Les critères des analyses et le nombre d'événements selon les analyses sont présentés ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="386 622 1457 1070"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>Critère clé pour l'analyse</th> <th>Nombre d'événements attendus</th> <th>Délai estimé après la randomisation du 1^{er} patient</th> <th>Objectif principal de l'analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AI1</td> <td>TRO</td> <td>~ 200 patients suivi pendant ~ 28 semaines de sorte que chaque patient ait ≥ 4 évaluations tumorales</td> <td>~ 15 mois</td> <td>Supériorité sur le TRO</td> </tr> <tr> <td>AI2</td> <td>SSP et SG</td> <td>~ 332 événements de SSP</td> <td>~ 20 mois</td> <td>Supériorité sur la SSP et la SG</td> </tr> <tr> <td>AI3</td> <td>SSP et SG</td> <td>~ 415 événement de SSP</td> <td>~ 25 mois</td> <td>Supériorité sur la SSP et la SG</td> </tr> <tr> <td>Analyse finale</td> <td>SG</td> <td>~ 361 décès</td> <td>~ 31 mois</td> <td>Supériorité sur la SG</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Analyse des critères de jugement :</u> L'évaluation des médianes des deux co-critères de jugements principaux (médianes de SSP et de SG) et de la durée de réponse a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier en utilisant un test du Log-Rank stratifié (critères de stratification lors de la randomisation). Les Hazard Ratio et leurs IC_{95%} ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié. L'estimation du TRO a été réalisée par la méthode de Miettinen and Nurminen stratifiée (critères de stratification lors de la randomisation) avec pondération pour la taille de l'échantillon.</p> <p><u>Contrôle du risque alpha :</u> Afin de tenir compte de la multiplicité des hypothèses et des analyses (3 analyses intermédiaires et 1 analyse finale), il a été prévu de contrôler strictement le risque alpha global selon la méthode de Maurer et Bretz. Selon cette méthode, les hypothèses de l'étude peuvent être testées plus d'une fois, et lorsqu'une hypothèse nulle est rejetée, le risque alpha alloué à cette hypothèse peut être réalloué aux autres hypothèses. Le risque alpha global a été contrôlé à 0,025 (en situation unilatérale) en hiérarchisant les critères de jugement et en répartissant le risque alpha entre les trois critères (TRO [$\alpha=0,005$], SSP [$\alpha=0,01$] et SG [$\alpha=0,01$]).</p>	Analyse	Critère clé pour l'analyse	Nombre d'événements attendus	Délai estimé après la randomisation du 1 ^{er} patient	Objectif principal de l'analyse	AI1	TRO	~ 200 patients suivi pendant ~ 28 semaines de sorte que chaque patient ait ≥ 4 évaluations tumorales	~ 15 mois	Supériorité sur le TRO	AI2	SSP et SG	~ 332 événements de SSP	~ 20 mois	Supériorité sur la SSP et la SG	AI3	SSP et SG	~ 415 événement de SSP	~ 25 mois	Supériorité sur la SSP et la SG	Analyse finale	SG	~ 361 décès	~ 31 mois	Supériorité sur la SG
Analyse	Critère clé pour l'analyse	Nombre d'événements attendus	Délai estimé après la randomisation du 1 ^{er} patient	Objectif principal de l'analyse																						
AI1	TRO	~ 200 patients suivi pendant ~ 28 semaines de sorte que chaque patient ait ≥ 4 évaluations tumorales	~ 15 mois	Supériorité sur le TRO																						
AI2	SSP et SG	~ 332 événements de SSP	~ 20 mois	Supériorité sur la SSP et la SG																						
AI3	SSP et SG	~ 415 événement de SSP	~ 25 mois	Supériorité sur la SSP et la SG																						
Analyse finale	SG	~ 361 décès	~ 31 mois	Supériorité sur la SG																						

¹⁸ L'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30 est constituée de 30 items évaluant 5 composantes fonctionnelles du patient (activité physique, émotionnelle, fonctionnement personnel, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissements, douleur), une échelle de qualité de vie et 6 items uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

¹⁹ L'échelle de qualité de vie spécifique du cancer du poumon EORTC QLQ-LC13 est constituée de 13 items de symptomatologie dont 3 items évaluant la dyspnée et 10 items évaluant la douleur, la toux, les douleurs buccales, la dysphagie, la neuropathie périphérique, l'alopécie et l'hémoptysie. L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

²⁰ L'échelle de qualité de vie EQ-5D-3L est composée d'un questionnaire évaluant 5 dimensions de l'état de santé (mobilité, soins personnels, activités de la vie quotidienne, douleurs, et anxiété/dépression), chaque dimension étant cotée de 1 (problème extrême) à 3 (absence de problème), et d'une échelle visuelle analogique cotée de 0 (pire état) à 100 (meilleur état).

Lors de la première analyse intermédiaire, le TRO était testé à 0,005. Le résultat ayant été positif, le risque alpha du TRO a été réalloué à la PFS, soit 0,015 pour l'ensemble des analyses. En cas de résultat positif de la SSP lors de la seconde analyse intermédiaire, le risque alpha de la SSP était réalloué à la SG qui devrait donc être testée à 0,025 sur l'ensemble des analyses (cf. schéma ci-dessous).

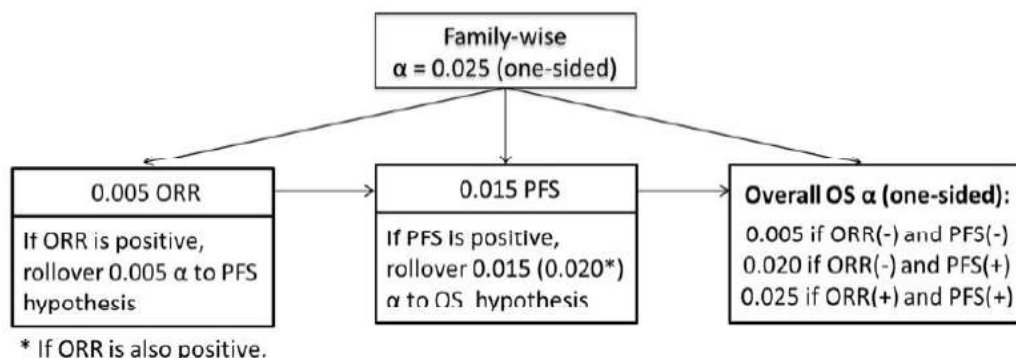


Figure 3 Type I Error Reallocation Strategy Following Closed Testing Principle

Pour chacun de ces critères, les bornes de significativité (p-value) disponible pour les analyses intermédiaires/finales ont été calculées à partir de la fonction de dépense de Lan-DeMets O'Brien-Fleming sur la base des nombres d'événements observés (349 événements pour la SSP et 205 décès pour la SG). Les bornes de significativité ajustées pour multiplicité (situation unilatérale) lors de la seconde analyse intermédiaire ont été calculées à 0,008 pour la SSP et 0,0029 pour la SG.

Populations d'analyse

- Les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la population en intention de traiter (population ITT) correspondant à l'ensemble des patients randomisés).
- Les analyses de la tolérance ont été réalisées sur la population ASaT (*as treated* = patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, selon le traitement effectivement reçu)
- Les analyses de la qualité de vie ont été conduites sur la population PRO FAS (patient-reported outcome full analysis set = patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude et ayant complété au moins une évaluation PRO)

Principaux amendements au protocole

La 3^{ème} analyse intermédiaire a été ajoutée par amendement au protocole en date du 26 octobre 2017.

AJCC : American Joint Committee Cancer ; ASC : Aire Sous la Courbe ; CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; CRCI : Comité de revue indépendant ; DoR : Duration of Response (durée de réponse) ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; Q1W : administration toutes les semaines ; Q3W : administration toutes les 3 semaines ; OS : Overall Survival (Survie globale) ; PFS : Progression Free Survival (Survie sans progression) ; ORR : Overall Response Rate (taux de réponse objective) ; R : randomisation ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; TPS : Tumor Proportion Score

8.1.1.2 Résultats

► Effectifs

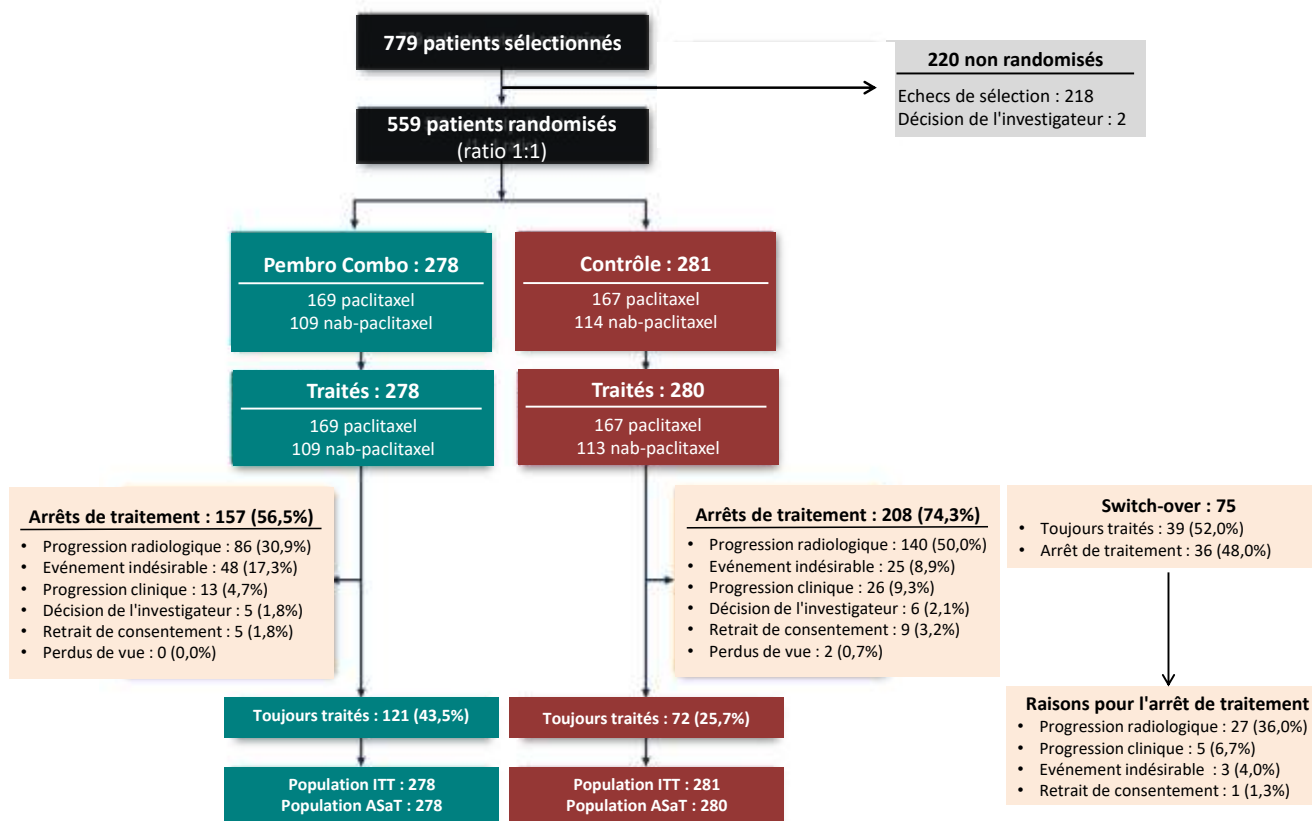
A la date de la seconde analyse intermédiaire (3 avril 2018), 559 patients ont été randomisés (population ITT) parmi lesquels 278 dans le groupe pembrolizumab et 281 dans le groupe placebo.

Au 3 avril 2018, le nombre d'arrêt de traitement a été plus important dans le groupe placebo (74,3 %, n = 208) par rapport au groupe pembrolizumab (56,5 %, n = 157). Un nombre plus important de patients du groupe pembrolizumab étaient donc toujours sous traitement (121 [43,5%] vs. 72 [25,7%]). Parmi les 208 patients ayant arrêté prématurément le traitement à l'étude dans le groupe placebo, 75 (36,0%) ont bénéficié du traitement par pembrolizumab en monothérapie (« switch-over »).

A la date d'analyse, le nombre de patients sortis d'essai (population ITT) était de 86 (30,9 %) dans le groupe pembrolizumab et de 126 (44,8 %) dans le groupe placebo. Les principales raisons de sorties d'essai étaient des événements indésirables (25 % dans le groupe pembrolizumab vs 15 % dans le groupe placebo) et des décès (71 % vs 78,6 % respectivement).

La figure 1 ci-dessous présente la répartition des patients et les arrêts de traitements au cours de l'étude KN-407.

Figure 1 : Diagramme de flux des patients (étude KN-407)



▀ Suivi et exposition au traitement

A la date d'analyse du 3 avril 2018, la durée médiane de suivi a été de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été respectivement de 169 jours dans le groupe pembrolizumab et 127 jours dans le groupe placebo avec un nombre médians de cycles reçus respectifs de 8 cycles versus 6 cycles.

▀ Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables. Il s'agissait principalement d'hommes (81,4 %), d'âge médian 65 ans, dont 54 % âgés de plus de 65 ans. Le groupe pembrolizumab semblait néanmoins comporter plus de fumeurs (29,5 % vs 22,4 %) avec une plus grande proportion de patients ECOG 1 (73,7 % vs 68,0 %).

Les caractéristiques cliniques étaient comparables concernant le type histologique (97,7 % de tumeurs épidermoïdes), le stade métastatique (61,0 % de stades M1b) et l'expression PDL-1 (34,7 % de TPS < 1%, 37,0 % de TPS 1-49% et 26,1 % de TPS > 50%). Environ 8% de patients présentaient des métastases cérébrales. Il est souligné qu'aucune information n'est disponible dans le rapport d'étude sur le statut des patients vis-à-vis des anomalies moléculaires (notamment mutation EGFR ou réarrangement ALK)

Le paclitaxel a été le taxane choisi dans 60 % des cas et le nab-paclitaxel dans 40 % des cas.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (étude KN-407 – population ITT)

	Groupe pembrolizumab (n = 278)	Groupe placebo (n = 281)	Total (n = 559)
Age - ans			
Moyenne	65	64,8	64,9
Ecart-type	8,8	8,7	8,7
Médiane	65	65	65
Genre – n (%)			
Homme	220 (79,1)	235 (83,6)	455 (81,4)
Femme	58 (20,9)	46 (16,4)	104 (18,6)
Tabac – n (%)			
Jamais fumé	22 (7,9)	19 (6,8)	41 (7,3)
Ancien fumeur	174 (62,6)	199 (70,8)	373 (66,7)
Fumeur actuel	82 (29,5)	63 (22,4)	145 (25,9)
ECOG – n (%)			
0	73 (26,3)	90 (32,0)	163 (29,2)
1	205 (73,7)	191 (68,0)	396 (70,8)
Histologie – n (%)			
Epidermoïde	272 (97,8)	274 (97,5)	546 (97,7)
Adénocarcinome	6 (2,2)	7 (2,5)	13 (2,3)
Stade métastatique - n (%)			
M1a	111 (39,9)	107 (38,1)	218 (39,0)
M1b	167 (60,1)	174 (61,9)	341 (61,0)
Métastases cérébrales	20 (7,2)	24 (8,5)	44 (7,9)
Expression PD-L1 – n (%)			
TPS < 1%	95 (34,1)	99 (35,2)	194 (34,7)
TPS 1-49 %	103 (37,1)	104 (37,0)	207 (37,0)
TPS ≥ 50 %	73 (26,3)	73 (26,0)	146 (26,1)
Inconnu	7 (2,5)	5 (1,8)	12 (2,1)
Chimiothérapie par taxane – n (%)			
Paclitaxel	169 (60,8)	167 (59,4)	336 (60,1)
Nab-paclitaxel	109 (39,2)	114 (40,6)	223 (39,9)
Traitement anticancéreux préalable – n (%)			
Traitement adjuvant/néo- adjuvant	5 (1,8) 35 (12,6)	8 (2,8) 38 (13,5)	13 (2,3) 73 (13,1)
Radiothérapie	17 (6,1)	22 (7,8)	39 (7,0)
Radiothérapie thoracique			

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; M1a/M1b : stades métastatiques de la classification de l'American Joint Committee Cancer (AJCC) ; TPS : Tumor proportion score.

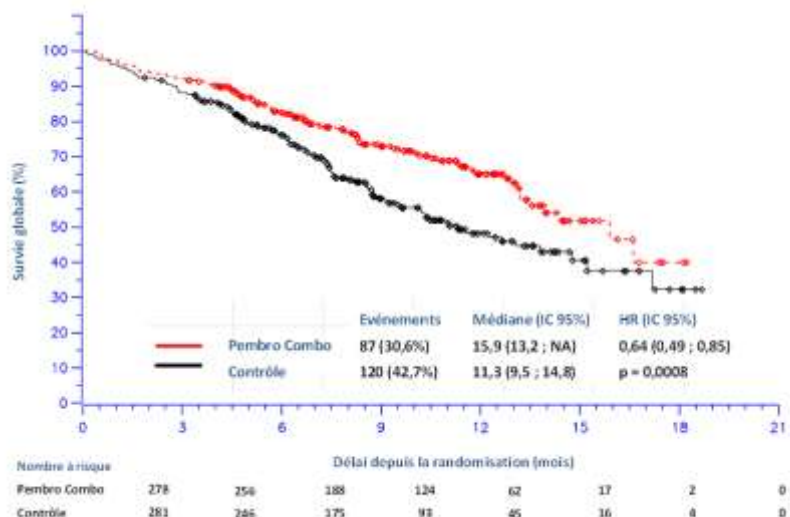
► Co-critères de jugements principaux

➤ Survie globale (SG)

A la date d'analyse pour la seconde analyse intermédiaire (3 avril 2018), à l'issue d'un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo, 205 événements de décès ont été répertoriés (correspondant à 57 % du nombre de décès attendus pour l'analyse finale). La médiane de SG a été significativement supérieure dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (15,9 mois vs 11,3 mois soit une différence absolue de +4,6 mois ; HR = 0,64 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,85] ; p = 0,0008, inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 0,0029).

A noter que 27 % (n=75/281) des patients du groupe placebo ont été traité par pembrolizumab en monothérapie dans le cadre du « switch-over ».

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG (étude KN-407 – population ITT)



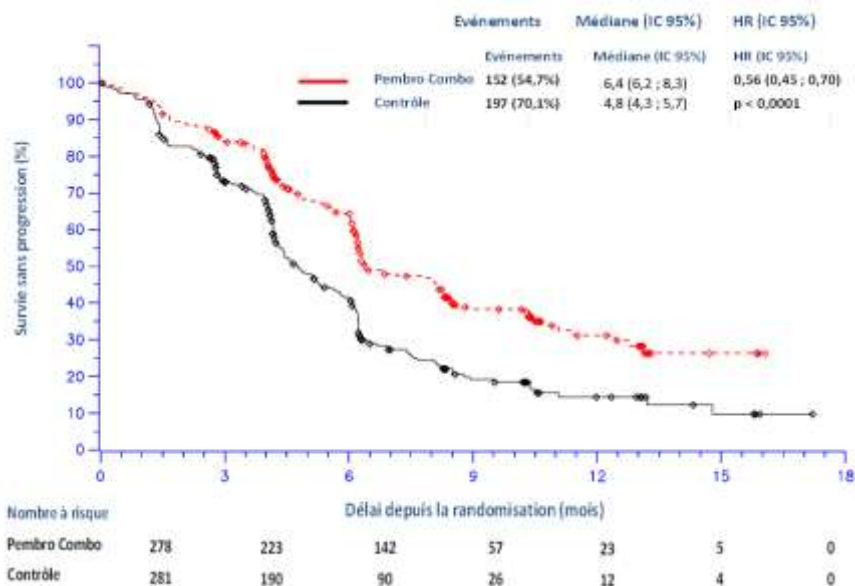
Analyses en sous-groupes de la survie globale

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (exploratoires en l’absence de méthode visant à contrôler l’inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole) (cf. annexe 1), en particulier dans les sous-groupes définis selon les trois critères de stratification à la randomisation (choix du taxane niveau d’expression tumorale PD-L1 et région géographique). Aucun test d’interaction n’a été réalisé.

➤ Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRCI

A la date de la seconde analyse intermédiaire (3 avril 2018), 152 évènements (54,7 %) ont été répertoriés dans le groupe pembrolizumab contre 197 (70,1 %) dans le groupe placebo. La médiane de SSP a été significativement supérieure dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (6,4 mois vs 4,8 mois soit une différence absolue de +1,6 mois ; HR = 0,56 ; IC_{95%} [0,45 ; 0,70] ; p<0,0001, inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 0,008).

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (étude KN-407 – population ITT)



Analyses en sous-groupes de la survie sans progression

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (exploratoires en l’absence de méthode visant à contrôler l’inflation du risque alpha lié aux

analyses multiples prévue au protocole) (cf. annexe 2), en particulier dans les sous-groupes définis selon les trois critères de stratification à la randomisation. Aucun test d'interaction n'a été réalisé.

► **Critères de jugement secondaire exploratoires non hiérarchisés**

➤ Taux de réponse objective (TRO) évalué par le CRCI

A la date de la seconde analyse intermédiaire (3 avril 2018), le taux de réponse objective (RC + RP) a été de 57,9 % (161/278) dans le groupe pembrolizumab vs 38,4 % (108/281) dans le groupe placebo. A noter que parmi les patients ayant obtenu une réponse (RC ou RP) dans les groupes pembrolizumab et placebo, 97,5 % (157/161) et 94,5 % (102/108) de ces réponses étaient des réponses partielles.

➤ Durée de la réponse évaluée par le CRCI

Pour les patients ayant obtenu une réponse objective (RP ou RC), la durée médiane de réponse était de 7,7 mois dans le groupe pembrolizumab en association et 4,8 mois dans le groupe placebo en association.

8.1.2 Autres données : comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni le rapport d'une comparaison indirecte (non publiée) qui a eu pour objectif de comparer l'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale du pembrolizumab en association à une chimiothérapie par paclitaxel ou nab-paclitaxel et sel de platine par rapport au pembrolizumab en monothérapie chez les patients atteints de CBNPC épidermoïde exprimant fortement PD-L1 (TPS ≥ 50%). Cette comparaison porte donc sur une partie des patients relevant de l'indication de KEYTRUDA en évaluation (patients dont la tumeur exprime fortement PD-L1 (TPS ≥ 50%)).

► **Méthode**

Population d'analyse

Les données individuelles de l'étude KEYNOTE-407 (présentée dans cet avis²¹) et de l'étude KEYNOTE-042²² (cette dernière ayant évalué le pembrolizumab en monothérapie versus chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel ou pemetrexed) ont été utilisées dans cette comparaison indirecte.

Les patients épidermoïdes et avec un score élevé de PD-L1 (≥ 50%) ont été sélectionnés dans les deux études, soit :

- dans l'étude KEYNOTE-407, les patients avec un TPS ≥ 50%,
- dans l'étude KEYNOTE-042, les patients présentant un CBNPC épidermoïde.

Dans les 2 études, dans le groupe chimiothérapie, ont été retenus :

- les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel dans les deux études KEYNOTE-042 et KEYNOTE-407
- les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de carboplatine et nab-paclitaxel dans l'étude KEYNOTE-407.

Ont été exclus :

- dans l'étude KEYNOTE-407, les patients avec des métastases cérébrales non traitées (déjà exclus dans l'étude KEYNOTE-042)
- dans l'étude KEYNOTE-042, les patients avec un cancer de stade III à l'inclusion (déjà exclus dans l'étude KEYNOTE-407)

²¹ Etude KEYNOTE-407 (présentée dans cet avis) : étude de phase III, randomisée en double-aveugle évaluant le pembrolizumab versus placebo en association à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique de type épidermoïde en 1^{ère} ligne de traitement.

²² Etude KEYNOTE-042 : étude de phase III, randomisée en ouvert évaluant le pembrolizumab en monothérapie versus une chimiothérapie standard à base de carboplatine et paclitaxel ou pemetrexed (au choix de l'investigateur) chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique de type épidermoïde et non épidermoïde et exprimant le PDL1 (≥ 1%) en 1^{ère} ligne de traitement.

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 études et les quatre groupes 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 groupes de traitement considérés pour la régression logistique multinomiale étaient :

1. P407 - groupe pembrolizumab + chimiothérapie ;
2. P407 - groupe chimiothérapie ;
3. P042 - groupe pembrolizumab ;
4. P042 - groupe chimiothérapie.

Les covariables connues pour influencer le résultat ont été utilisées pour calculer le score de propension : ECOG (0 ou 1), statut tabagique (patients n'ayant jamais fumé versus anciens fumeurs/patients toujours fumeurs), âge, sexe, taille de la tumeur à l'inclusion.

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

Au total, 137 patients présentant une histologie épidermoïde et un score PD-L1 élevé ($\geq 50\%$) ont été sélectionnés dans l'étude KEYNOTE-407, incluant 69 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 68 patients dans le groupe chimiothérapie.

Au total, 181 patients présentant une histologie épidermoïde et un score PD-L1 élevé ($\geq 50\%$) ont été sélectionnés dans l'étude KEYNOTE-042, incluant 89 patients dans le groupe pembrolizumab en monothérapie et 92 dans le groupe chimiothérapie.

Application de la méthode de Bucher pour la comparaison indirecte

Le groupe 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 épidermoïde et un taux d'expression du PD-L1 $\geq 50\%$, les résultats estimés sur la survie globale et la survie sans progression ont suggéré une absence de différence statistique entre un traitement associant pembrolizumab à la chimiothérapie paclitaxel ou nab-paclitaxel et sel de platine et un traitement par Keytruda en monothérapie.

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 épidermoïde.

08.2 Qualité de vie

Au total, 3 questionnaires ont été prévus dans l'étude KEYNOTE-407 afin de permettre l'évaluation de la qualité de vie des patients :

- EORTC QLQ-C30 (questionnaire spécifique du cancer)
- EORTC QLQ-LC13 (complément du QLQ-C30 spécifique du cancer bronchique)
- EQ5D-3L (questionnaire générique)

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats n'ont pas de valeur démonstrative dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- des données ont été manquantes à l'inclusion et au cours de l'étude.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de KEYTRUDA à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel, par rapport à cette même chimiothérapie seule.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données de tolérance issues de l'étude pivot KEYNOTE-407

► Population de tolérance

A la date de la seconde analyse intermédiaire (3 avril 2018), la population pour l'évaluation de la tolérance au traitement (population ASaT) comportait 558 patients dont 278 dans le groupe pembrolizumab et 280 dans le groupe placebo (1 patient du groupe placebo n'a pas reçu de traitement car il a retiré son consentement et a donc été exclu de la population ASaT pour l'analyse de la tolérance).

► Evénements indésirables (EI)

Au moins 1 EI a été rapporté chez 98,2 % (273/278) des patients dans le groupe pembrolizumab et 97,9 % (274/280) des patients du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % dans le groupe pembrolizumab) sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : EI les plus fréquents (étude KN-407 – population ASaT)

Evènement indésirable	Groupe pembrolizumab (n = 278) n (%)	Groupe placebo (n = 280) n (%)
Anémies	148 (53,2)	145 (51,8)
Alopécies	128 (46,0)	102 (36,4)
Neutropénies	105 (37,8)	92 (32,9)
Nausées	99 (35,6)	90 (32,1)
Thrombopénies	85 (30,6)	65 (23,2)
Diarrhées	83 (29,9)	65 (23,2)
Diminution de l'appétit	68 (24,5)	82 (29,3)
Constipation	64 (23,0)	61 (21,8)
Fatigue	63 (22,7)	72 (25,7)
Asthénie	60 (21,6)	59 (21,1)

Arthralgies	57 (20,5)	40 (14,3)
Neuropathies périphériques	57 (20,5)	45 (16,1)

Un EI de grade 3 à 5 a été rapporté chez 69,8% des patients du groupe pembrolizumab versus 68,2 % dans le groupe placebo (les EI les plus fréquents ont été des neutropénies et des anémies).

Un EI grave a été rapporté chez 40,6% des patients du groupe pembrolizumab et 38,2% des patients du groupe placebo, les EI graves les plus fréquents (> 2%) dans le groupe pembrolizumab ont été les pneumonies (5,8% versus 6,1%), les neutropénies fébriles (5,4% versus 3,6%), les diarrhées (2,5% versus 2,1%), les pneumopathies inflammatoires (2,5% versus 0,7%), les colites (2,2% versus 0,4%) et la fièvre (2,2% versus 1,1%).

Au total, 41 décès ont été rapportés (23 dans le groupe pembrolizumab [8,3 %] et 18 dans le groupe placebo [6,4 %]) dont 16 (10 dans le groupe pembrolizumab [3,6 %] et 6 dans le groupe placebo [2,1 %]) considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Les causes les plus fréquente de décès dans le groupe pembrolizumab ont été les EIG de type insuffisance respiratoire et sepsis (n=3 patients respectivement pour chaque EIG).

Un EI ayant conduit à un arrêt de l'un des traitements a été rapporté plus fréquemment dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (23,4 % versus 11,8 %) dont 17,3 % et 7,9 % respectivement ont entraîné l'arrêt du pembrolizumab/placebo seul. Les EI ayant entraîné un arrêt de l'un des traitements le plus fréquemment ont été les hépatites auto-immunes et les pneumopathies (n=5 patients respectivement pour chaque EI), les colites et les sepsis (n=3 patients respectivement pour chaque EI).

► **Événements indésirables (EI) chez le patient âgé**

A noter que l'EPAR²³ de KEYTRUDA rapporte des analyses groupées des données de tolérance selon l'âge des patients pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie en 1^{ère} ligne du CBNPC. Il a été rapporté chez les patients ≥ 75 ans : 17 % de décès dus à un EI, 34,2 % d'arrêt de traitement lié à un EI et des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez 31,6 % et 9,2 % des patients respectivement. L'EPAR conclut « que ces taux sont préoccupants, car ils sont nettement plus élevés par rapport au même groupe d'âge des patients traités par chimiothérapie ». Ainsi, la tolérance du traitement de cette association pembrolizumab plus chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel chez les sujets de ≥ 75 ans pourrait être remise en question, mais la taille de l'échantillon de ce sous-groupe dans l'étude KN-407 (63 patients âgés de ≥ 75 ans) semble limitée pour tirer des conclusions fiables. Néanmoins, un doute légitime subsiste compte tenu de ces données.

A noter que le RCP actuel de KEYTRUDA précise que les données d'efficacité et de sécurité chez les patients âgés de ≥ 75 ans sont limitées et que chez les patients âgés de ≥ 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.

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

Les EI d'intérêt les plus fréquents dans le groupe pembrolizumab en association ont été l'hypothyroïdie (7,9%), l'hyperthyroïdie (7,2%) et les pneumopathies (6,5%). A noter que dans ce groupe, les patients ayant eu une radiothérapie thoracique antérieure semblaient avoir un risque plus important de pneumopathie (4/17 ; 23,5 %) que ceux n'ayant pas eu une telle radiothérapie (14/261 ; 5,4 %).

L'EPAR de KEYTRUDA²³ rapporte une incidence comparable des EI d'intérêt particulier entre l'étude KEYNOTE-407 et les données regroupées de tolérance de KEYTRUDA en monothérapie, excepté pour les colites (3% vs 1,9 %), les hépatites (1,7 % versus 0,6 %), l'hyperthyroïdie (6,6%

²³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf

vs 3,5 %), l'hypophysite (1% vs 0,5 %) et les pneumonies (6,3% vs 3,7%). Il est souligné que la fréquence des EI d'intérêt particulier de l'étude KEYNOTE-407 a été de même ordre que ceux déjà rapportés dans l'étude KEYNOTE 189²⁴, montrant que l'association à la chimiothérapie augmente la toxicité du pembrolizumab.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR v 23.0 du 9 janvier 2019)

La spécialité KEYTRUDA fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation du pembrolizumab. Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucun nouveau risque n'a été identifié.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 4 mars 2018 au 3 septembre 2018. Au cours de cette période, aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis évidence.

08.4 Résumé & discussion

Les données appuyant l'extension d'indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association reposent sur une étude de phase III (KEYNOTE-047) randomisée en double-aveugle qui a évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab versus un placebo, en association à une chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel chez des patients ayant un CBNPC épidermoïde métastatique en 1^{ère} ligne de traitement.

A l'issue de 4 cycles de traitement en association à une chimiothérapie dans chaque groupe, les patients répondeurs recevaient un traitement d'entretien (toutes les 3 semaines) soit par pembrolizumab soit par placebo selon le groupe de traitement ; un maximum de 35 cycles était prévu.

Un total de 599 patients a été randomisé selon un ratio 1:1 :

- 278 patients dans le groupe pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel,
- 281 patients dans le groupe placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient : un âge médian de 65 ans (54 % âgés de ≥ 65 ans) ; 71 % avaient un statut de performance ECOG 1 et 29 % un ECOG 0 ; 34 % étaient PD-L1 négatif (TPS < 1 %) et 8 % avaient des métastases cérébrales à l'inclusion.

Lors d'une analyse intermédiaire (date d'analyse du 3 avril 2018), à l'issue d'un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo, 205 événements de décès ont été répertoriés (correspondant à 57 % du nombre de décès attendus pour l'analyse finale). La médiane de survie globale (co-critère de jugement principal) a été significativement supérieure dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (15,9 mois vs 11,3 mois soit une différence absolue de +4,6 mois ; HR = 0,64 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,85] ; p = 0,0008 ; inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 0,0029). A noter que 27 % (n=75/281) des patients du groupe placebo en association ont été traité par pembrolizumab en monothérapie dans le cadre du « switch-over ».

La médiane de survie sans progression (co-critère de jugement principal) a été significativement supérieure dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (6,4 mois vs 4,8 mois

²⁴ étude ayant évalué le pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine dans le traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les patients ne présentent pas de mutations EGFR ou ALK (avis de la CT du 20/02/2019)

soit une différence absolue de +1,6 mois ; HR = 0,56 ; IC_{95%} [0,45 ; 0,70] ; p<0,0001 ; inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 0,008).

Le taux de réponse objective (complète ou partielle) a été de 57,9 % (161/278) dans le groupe pembrolizumab vs 38,4 % (108/281) dans le groupe placebo. A noter que parmi les patients ayant obtenu une réponse (complète ou partielle) dans les groupes pembrolizumab et placebo, 97,5 % (157/161) et 94,5 % (102/108) de ces réponses étaient des réponses partielles.

La fréquence des événements ayant conduit à l'arrêt du traitement (23,4 % versus 11,8 %) a augmenté chez les patients traités par pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à ceux recevant uniquement une chimiothérapie.

La Commission souligne les points suivants :

- le bénéfice important en termes de survie globale (+4,6 mois) a été observé lors d'une analyse intermédiaire après un suivi médian court où 57 % du nombre de décès attendus pour l'analyse finale ont été répertoriés, pouvant conduire à une potentielle surestimation de l'effet du traitement,
- le bénéfice en termes de survie sans progression avec l'ajout du pembrolizumab à l'association carboplatine +paclitaxel ou nab-paclitaxel est modéré (+1,6 mois),
- la transposabilité des données de l'étude KEYNOTE-407 à la population française est limitée compte-tenu du fait que 40 % des patients ont reçu l'association nab-paclitaxel + carboplatine, non citée par les recommandations nationales¹³ comme traitement de 1ère ligne du CBNPC métastatique épidermoïde et non remboursé (avis du 07/12/2016),
- chez les patients ayant un CBNPC épidermoïde avec une expression PD-L1 \geq 50%, la Commission regrette qu'aucune étude de comparaison directe entre pembrolizumab en monothérapie 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, tout particulièrement chez les sujets âgés.
- la Commission regrette l'absence de donnée de qualité de vie méthodologiquement recevable ; A noter que l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie comme traitement d'entretien dans cette étude a été pour une durée maximale de 35 cycles (toutes les 3 semaines) et que le RCP en vigueur (rubrique posologie) préconise une utilisation jusqu'à progression sans limitation de durée.

Au total, la supériorité de KEYTRUDA en association au carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel par rapport au carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel a été démontrée en termes de survie sans progression et de survie globale lors d'une analyse intermédiaire à un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo. L'impact sur la qualité de vie de KEYTRUDA en association à ce stade avancé de la maladie n'est en revanche pas démontré. Chez les patients ayant un CBNPC 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 au carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert.

08.5 Programme d'études

Les études cliniques de phase III (hors étude en cours en phase de suivi) évaluant KEYTRUDA dans le CBNPC sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Études	Analyse principale
MK-3475-033 - NCT02864394 Pembrolizumab vs. docétaxel chez des patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure pour CBNPC	Septembre 2019
KEYNOTE-091 (PEARLS) - NCT02504372 Evaluation du pembrolizumab (MK-3475) vs. placebo chez des patients ayant un CBNPC après résection, avec et sans chimiothérapie adjuvante standard	Août 2021
KEYNOTE-598 (MK-3475-598) - NCT03302234 Pembrolizumab + Ipilimumab ou placebo chez des patients naïfs ayant un CBNPC métastatique et dont le TPS est $\geq 50\%$	Février 2023
KEYNOTE-789 - NCT03515837 Chimiothérapie par pemetrexed et sels de platine avec et sans pembrolizumab (MK-3475) chez des patients adultes ayant un CBNPC métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR résistant aux inhibiteurs de la tyrosine kinase	Juin 2023
KEYNOTE-671 - NCT03425643 Efficacité et tolérance du pembrolizumab (MK-3475) en association à une chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante (doublet à base de sels de platine) chez des patients atteints d'un CBNPC stade IIB ou IIIA résécable	Janvier 2024

Les études d'efficacité post-autorisation dans le cadre de l'engagement auprès de l'EMA notamment dans l'indication du CBNPC sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Description	Dates prévisionnelles
<p>La valeur des biomarqueurs pour prédire l'efficacité de pembrolizumab doit être davantage explorée, en particulier :</p> <p>Des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 par immunohistochimie (IHC) (par exemple PD-L2, signature ARN, etc.), prédictifs de l'efficacité de pembrolizumab, doivent être investigués ensemble avec davantage d'information sur les modalités d'expressions de PD-L1 obtenues dans</p> <ul style="list-style-type: none"> - les études dans le CBNPC (P001, P010, P024 et P042) - et les études dans le carcinome urothélial (KN045, KN052), - l'étude dans le HNSCC (KN040) et - l'étude en adjuvant dans le mélanome de stade II réséqué (KN716) : <ul style="list-style-type: none"> • Analyses génomiques utilisant le séquençage de l'exome entier et/ou le RNAseq (par ex. la signature génétique par Nanostring ARN) • Marquage IHC pour PD-L2 	<ul style="list-style-type: none"> - 2ème trimestre 2020 - 2ème trimestre 2019 - 4ème trimestre 2021 - 4ème trimestre 2024

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 moléculaires²⁵ (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK ou réarrangement de ROS1), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur, de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patients^{26, 27}.

La prise en charge actuelle de première ligne du CBNPC épidermoïde métastatique repose sur un traitement systémique par chimiothérapies associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une de molécules suivantes : taxanes (docétaxel et paclitaxel), gemcitabine ou vinorelbine²⁸ selon l'âge du patient (< ou ≥ 70 ans). La durée optimale de la chimiothérapie est de 4 à 6 cycles selon la stabilité de la maladie et la réponse au traitement.

En cas de progression après un traitement par chimiothérapie, un traitement par immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1, ou atezolizumab) ou par une seconde chimiothérapie par docétaxel est instauré en seconde intention.

En cas d'expression tumorale PD-L1 élevée (correspondant à un score de proportion tumorale [TPS] ≥ 50%) et en absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK identifiée, le pembrolizumab en monothérapie est un traitement de première intention.

La recherche systématique de mutation n'est pas recommandée chez les patients atteints de carcinome épidermoïde, hormis dans de rares situations (carcinome épidermoïde survenant chez des non-fumeurs ou forme histologique mixte de type adénoquameuse) compte-tenu de leur faible incidence (environ 3% des patients présentant une mutation EGFR^{28,26}). En cas de mutation, le traitement de 1^{ère} ligne reposera sur une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) selon l'anomalie détectée :

- en cas de mutation EGFR : erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib
- en cas de réarrangement ALK + : alectinib, crizotinib, cécitinib
- en cas de réarrangement ROS-1 : crizotinib

En cas d'échec aux ITK, la chimiothérapie à base de sels de platine constitue une alternative.

Chez les patients ayant un score ECOG de 3 ou 4, les soins de supports doivent être considérés, en absence d'alternative thérapeutique.

Place de KEYTRUDA en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel est un traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde.

A noter que l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie comme traitement d'entretien dans cette étude a été pour une durée maximale de 35 cycles (toutes les 3 semaines) et que le RCP en vigueur (rubrique posologie) préconise une utilisation jusqu'à progression sans limitation de durée.

La Commission regrette l'absence de données robustes permettant de comparer le pembrolizumab en monothérapie et l'association pembrolizumab + chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel chez les patients dont les tumeurs expriment

²⁵ 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.

²⁶ Planchard D., Popat S, Kerr S et al. ESMO. Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 : iv192-iv237, 2018

²⁷ Cancers bronchopulmonaires /Du diagnostic au suivi, INCa, novembre 2016.

²⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Non Small Cell Lung Cancer – version 3.2019

PD-L1 avec un TPS \geq 50 %. La Commission considère que le choix entre ces deux traitements pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle de l'association pembrolizumab plus chimiothérapie, l'évolutivité de la maladie ainsi que l'âge du patient.

En effet, chez les patients âgés de \geq 75 ans, conformément au RCP de KEYTRUDA et aux données exploratoires suggérant une toxicité aggravée (17 % de décès dus à un EI, 34,2 % d'arrêts de traitement liés à un EI et des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez 31,6 % et 9,2 % des patients respectivement), le traitement par pembrolizumab + chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel 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) épidermoïde est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ KEYTRUDA est un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique « 06. Comparateurs cliniquement pertinents »).
- ▶ KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel est un traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde.

Intérêt de Santé Publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence,
- du besoin médical à disposer d'alternatives au stade métastatique de la maladie,
- de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié compte tenu de l'impact sur la morbi-mortalité en raison de la supériorité de KEYTRUDA en association au carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel par rapport au carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel démontrée en termes de survie sans progression et de survie globale lors d'une analyse intermédiaire à un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo ,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie (données fournies exploratoires), KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA est important dans l'indication en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu,

- de la démonstration de la supériorité de l'association pembrolizumab (KEYTRUDA) plus chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression et de survie globale (co-critères de jugement principaux) lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole,
- du gain en survie globale important (+ 4,6 mois), observé lors d'une analyse intermédiaire à l'issue d'un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo,

- de la transposabilité limitée des données de l'étude KEYNOTE-407 à la population française compte-tenu du fait que 40 % des patients aient reçu l'association nab-paclitaxel + carboplatine, non citée par les recommandations nationales,
 - de l'absence de donnée robuste de qualité de vie,
- KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel en première ligne de traitement des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.**

010.3 Population cible

La population-cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est constituée des patients adultes, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde et approchée comme suit, en l'absence de données de prévalence :

- selon les dernières projections à partir des registres des cancers du réseau Francim⁴, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France a été estimé à 46 363 en 2018,
- selon le rapport de l'Inca⁶, les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 85 % des types histologiques de cancer bronchique soit 39 409 patients,
- le sous-type histologique épidermoïde représentant 15 à 25 % des CBNPC⁶ et une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée en 2010 dans 119 centres hospitaliers généraux français (étude KBP-2010-CPHG²⁹) ayant rapporté un pourcentage de patients atteints de carcinome épidermoïde de 26,3%, le taux moyen de 20 % sera retenu soit 7 882 patients,
- 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 5 344 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^{ère} ligne est estimée entre 22 980 et 26 950 patients en France,
- une étude observationnelle⁷ distinguant les CBNPC de type épidermoïde a été menée en étudiant les dossiers médicaux de 320 patients traités par chimiothérapie dans quatre pays européens, dont la France. Les résultats ont montré une attrition différente des patients à chaque ligne de traitement avec 88,8% des patients éligibles ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement, soit 7000 patients environ,
- on ne dispose pas de données précises sur le pourcentage de patients présentant un statut de performance ECOG de 0 ou 1 au stade métastatique. Par conséquent, le nombre de patients susceptibles de bénéficier du traitement par KEYTRUDA est au maximum d'environ 7000 patients par an.

Au total, la population cible incidente de KEYTRUDA serait d'environ 7 000 patients par an. Il s'agit d'une surestimation en l'absence de données sur le pourcentage de patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) parmi cette population.

²⁹ Debieuvre D, Locher C, Neidhardt AC et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. Revue des Maladies respiratoires. Novembre 2014, 31 (9) ; 805-16

Figure 1 : Analyses en sous-groupes de la SG (étude KN-407 – population ITT)

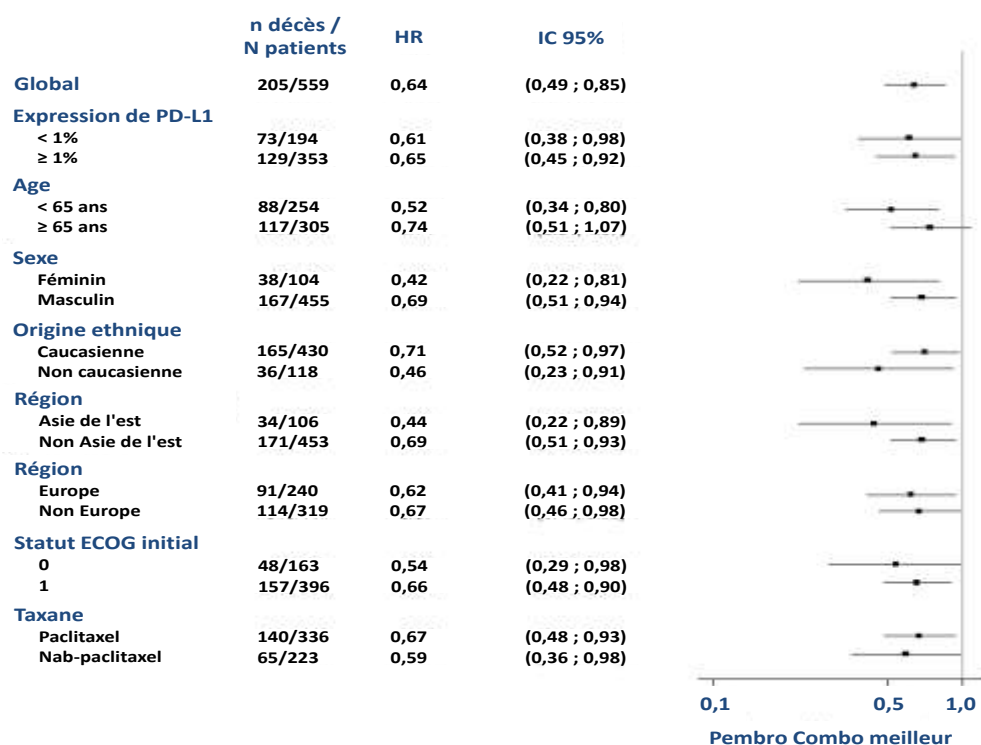


Figure 2 : Analyses en sous-groupes de la SSP (étude KN-407 - population ITT)

