

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 mai 2017***Date d'examen par la Commission : 25 janvier 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 8 février 2017
a fait l'objet d'une audition le 5 avril 2017.**Des observations complémentaires ont été examinées le 3 mai 2017.
L'avis ci-après a été adopté.****pembrolizumab*****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	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Keytruda est indiqué 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, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda. »

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données de l'étude pivot ayant démontré un gain absolu en survie globale de 1,9 mois en faveur du pembrolizumab par rapport au docétaxel dans la population de l'étude, sans toutefois de gain démontré en survie sans progression, alors qu'il s'agissait d'un co-critère de jugement principal, - l'absence de donnée robuste au plan statistique permettant de conclure à l'efficacité entre les sous-groupes avec une expression de PD-L1 de 1-49% et $\geq 50\%$, - le caractère ouvert de l'étude qui introduit un biais de suivi pouvant avoir un impact sur les résultats, et ne permet pas d'étudier les données de qualité de vie, <p>la Commission considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont la tumeur exprime PD-L1 ($\geq 1\%$) après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda.</p>
ISP	Absent
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KEYTRUDA est une option thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec expression tumorale du PD-L1 ($\geq 1\%$) après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 17/07/2015 (procédure centralisée) Rectificatif du 29/07/2016 pour l'extension d'indication actuelle PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L04XC Anticorps monoclonaux L01XC18 pembrolizumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) 50 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une nouvelle indication : cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade localement avancé ou métastatique et dont la tumeur exprime PD-L1, et après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Keytruda est indiqué 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, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda.

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

04 POSOLOGIE

« Test PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC

Les patients atteints de CBNPC doivent être sélectionnés par la présence d'une expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Posologie

La dose recommandée de Keytruda est de 2 mg/kg, administrée par voie intraveineuse sur une durée de 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.

Mode d'administration

Keytruda doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Keytruda ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus. »

05 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est, en France, le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme, ainsi que la 1ère cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1ère 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 (39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France).

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, le traitement de référence est 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. En seconde ligne, une monothérapie par une des molécules non utilisée initialement avec le sel de platine par erlotinib. Récemment, le nivolumab a eu une AMM dans cette situation suite à une démonstration d'un gain en survie globale versus docétaxel.

En dépit de ces traitements, la médiane de survie globale reste inférieure à 1 an. De ce fait, le besoin thérapeutique peut être considéré comme partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 1 : Traitements de deuxième ligne du CBNPC chez les patients avec des tumeurs sans mutation (ni EGFR, ni ALK)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT Identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Chimiothérapies						
NAVELBINE et ses génériques (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	agent du fuseau	Cancer du poumon non à petites cellules	AMM datant du 11/4/1989, avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
TAXOTERE et ses génériques (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	taxane	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	AMM datant du 27 novembre 1995 Donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui <i>Collectivités uniquement</i>
GEMZAR et ses génériques (gemcitabine) <i>Lilly</i>	antimétabolite	La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.	AMM datant 22 juin 1996 Donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
ALIMTA et ses génériques (pemetrexed) <i>Lilly</i>	analogue de l'acide folique	Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure	16/03/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge de 2ème ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.	Oui <i>Collectivités uniquement</i>

Inhibiteurs de tyrosine kinases						
TARCEVA (erlotinib) Roche	Non (ITK)	Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.	01/07/2015	Important	Compte tenu de l'absence de données de comparaison directe par rapport aux comparateurs admis en deuxième ligne (docétaxel, pemetrexed) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, TARCEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>niveau V</u>) en deuxième ligne de traitement. TARCEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en 3ème ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules dans le cadre de la prise en charge habituelle.	Oui
Immunothérapie						
OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb	Anticorps monoclonal I (anti-PD-1)	OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type <u>épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	03/02/2016 (inscription)	Important	OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR III) <u>par rapport au docétaxel</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	Oui <i>Collectivités uniquement</i>
		OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type <u>non épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	11/01/ 2017	Important	Compte tenu : - des résultats d'efficacité sur la survie globale, en faveur d'OPDIVO versus docétaxel, - des limites méthodologiques relevées pour l'appréciation de la survie globale, - de l'excès de décès dans le groupe nivolumab dans les premiers 3 mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs à nivolumab, la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	

Tableau 2 : Traitements de troisième ligne du CBNPC chez les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT Identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteurs de tyrosine kinases						
IRESSA (géfitinib) <i>Astrazeneca</i>	Non	IRESSA est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR TK	23/09/2015	Important	En traitement de 2ème ou 3ème ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, les données disponibles sont limitées : moins de 5% des patients inclus dans les deux études présentées avait une tumeur présentant une mutation de l'EGFR. Par conséquent, la Commission considère qu'IRESSA n'apporte pas d'ASMR (<u>niveau V</u>) dans la prise en charge habituelle.	Oui
ZYKADIA (cécitinib) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec translocation du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	07/10/2015	Important	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3ème ligne, la Commission de la Transparence attribue à ZYKADIA une amélioration du service médical rendu mineure (<u>niveau IV</u>) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	Oui
TARCEVA (erlotinib) <i>Roche</i>	Non	Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.	01/07/2015	Important	Compte tenu de l'absence de données de comparaison directe par rapport aux comparateurs admis en deuxième ligne (docétaxel, pemetrexed) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, TARCEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en deuxième ligne de traitement. TARCEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>niveau IV</u>) en 3ème ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules dans le cadre de la prise en charge habituelle.	Oui

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

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	15/08/2016	Oui	AMM EU
Finlande	01/08/2016	Oui	AMM EU
Grèce	01/08/2016	Oui	AMM EU
Autriche	01/08/2016	Oui	AMM EU
Etats-Unis	2/10/2015	Oui	AMM américaine KEYTRUDA est actuellement indiqué aux Etats-Unis dans le traitement du CBNPC avancé chez les patients dont les cellules tumorales expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS \geq 50%), et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Cette AMM repose sur l'étude de phase I KEYNOTE 001. Une extension de l'indication aux patients ayant un TPS \geq 1% est en cours d'évaluation par la FDA.
Italie	NA	En cours	
Royaume-Uni	NA	En cours	
Espagne	NA	En cours	
Suisse	NA	En cours	
Belgique	NA	En cours	
Pays-Bas	NA	En cours	
Suède	NA	En cours	
Portugal	NA	En cours	
Danemark	NA	En cours	
Australie	NA	En cours	
Japon	NA	En cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- l'étude KEYNOTE 001, de phase I qui ne sera pas retenue en raison de son objectif et l'hétérogénéité de la population incluse (patients atteints de mélanome métastatique et de cancer bronchique),
- l'étude pivot KEYNOTE 010, analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude KEYNOTE-010

Etude ouverte de phase II/III, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux posologies de pembrolizumab (2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé et prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients devaient exprimer PD-L1 (score de proportion tumorale [tumeur proportion score TPS] \geq 1% avec le kit PD-L1 IHC1 22C3 pharmDxTM).

Avant de recevoir pembrolizumab, les patients présentant une mutation activatrice d'EGFR ou une translocation d'ALK devaient aussi avoir une progression de leur maladie sous un traitement autorisé pour ces mutations.

Etude KEYNOTE 010 ou NCT01905657 ¹	
Type de l'étude	Etude de phase II/III international, multicentrique, randomisé, en ouvert
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (premier patient recruté) : 28 août 2013 Fin de la période d'inclusion (dernier patient recruté) : 27 février 2015 Fin estimée de l'étude (fin du suivi à long terme) : mars 2020 Date de l'analyse finale : 30 septembre 2015
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du pembrolizumab (2 doses évaluées : 2 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines) <i>versus</i> docétaxel, chez des patients adultes atteints d'un CBNPC, dont la tumeur exprime le ligand PD-L1, qui ont progressé après au moins 2 cycles d'un traitement systémique (doublet) contenant un sel de platine.
METHODE	
Critères de sélection	Les patients étaient éligibles pour participer si ils répondaient aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - adultes (âge ≥ 18 ans lors du consentement éclairé signé), - avec un diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de cancer bronchique non à petites cellules (CBPNC) et au moins une lésion mesurable (bidimensionnelle) définie selon les critères RECIST version 1.1, - une tumeur PD-L1 positive (TPS≥1%) déterminé par un test d'immunohistochimie (IHC) utilisant le clone anti-PD-L1 22C3 (recours au test des essais cliniques « CTA ») : une biopsie fraîche ou archivée était demandée jusqu'à l'amendement 08 qui imposait une biopsie fraîche, sauf si cette dernière était médicalement non appropriée, - ayant présenté une progression radiographique de la maladie selon les critères RECIST version 1.1, après au moins 2 cycles d'un traitement systémique (doublet) contenant un sel de platine pour les stades IIIB/IV ou la maladie récurrente (le traitement par sel de platine devait s'être achevé dans l'année précédant la signature du consentement éclairé). <ul style="list-style-type: none"> o <u>les patients avec une mutation de l'EGFR</u> devaient <u>en plus</u> avoir démontré une progression de la maladie sous un inhibiteur de tyrosine kinase (TKi) de l'EGFR (erlotinib, gefitinib ou afatinib), administré séparément du doublet contenant un sel de platine (quel que soit l'ordre d'administration des deux traitements), o <u>les patients avec une translocation ALK</u> devaient <u>en plus</u> avoir démontré une progression de la maladie avec le crizotinib, administré séparément du doublet contenant un sel de platine (quel que soit l'ordre d'administration des deux traitements), - avec une espérance de vie d'au moins 3 mois, - avec un statut de performance (PS : <i>performance status</i>) ECOG de 0 ou 1, - ne présentant pas de métastase cérébrale active.
Produits étudiés et schéma de l'étude	Les patients sélectionnés étaient randomisés selon un ratio 1:1:1 dans l'un des trois bras de traitement suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines - Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines Les durées de perfusion des traitements étaient de 30 minutes pour les 2 bras Pembrolizumab et 1 heure pour le bras docétaxel. <p><u>Note</u> : la multiplicité des doses a été prise en compte dans la gestion de la multiplicité des comparaisons statistiques (cf. paragraphe ci-après « Méthode d'analyse des résultats »).</p> <p>Schéma de l'étude KEYNOTE 010</p>

¹ Herbst R.S, Baas P, Kim D.W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;387(10027):1540-50
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 9/22
Avis 3 modifié le 03/05/2017

	<p>Patients adultes avec un CBNPC avancé (stade III B ou IV) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en progression selon les critères RECIST après ≥ 2 cycles avec un doublet contenant un sel de platine), • Tumeur PD-L1 positive (TPS\geq1%) • Score de performance ECOG de 0 ou 1 • Absence de métastases cérébrales actives • Absence de maladie auto-immune active • Absence de pneumonie ou de maladie pulmonaire interstitielle nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques <p>Randomisation 1:1:1 (N=920 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab 2 mg/kg IV toutes les 3 semaines → PD → Suivi pour la survie Pembrolizumab 10 mg/kg IV toutes les 3 semaines → PD → Suivi pour la survie Docétaxel 75 mg/m² IV toutes les 3 semaines → PD → Suivi pour la survie <p>Dans chaque bras, le traitement était poursuivi pendant 2 années au maximum ou jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable, apparition d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, décision de l'investigateur, retrait du consentement, grossesse, non observance du traitement ou des procédures de l'essai, ou arrêt dû à des raisons administratives.</p> <p>Le cross-over n'était pas autorisé.</p> <p>Les patients traités par pembrolizumab qui obtenaient une réponse complète (RC) confirmée selon les critères irRC (évaluation par l'investigateur) pouvaient arrêter leur traitement. Dans les cas où ces patients présentaient une progression radiographique (après avoir obtenu une RC), ils étaient éligibles pour recevoir un nouveau traitement par pembrolizumab, selon l'avis de l'investigateur.</p> <p>A la fin du traitement, chaque patient était suivi pendant au moins 30 jours pour la surveillance des événements indésirables (EI ; les EI graves sont collectés jusqu'à 90 jours après la fin du traitement). Les patients étaient suivis pour le statut de la maladie (incluant l'initiation d'un traitement expérimental pour le CBNPC et la progression de la maladie) jusqu'au décès, retrait du consentement ou à la perte de vue.</p>
Cadre et lieu de l'étude	198 centres répartis dans 24 pays dont 16 en France. Au total, 1034 patients ont été randomisés.
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - la survie globale (SG), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause, - la survie sans progression (SSP), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier. <p>La progression de la maladie était évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) à partir des critères RECIST version 1.1.</p> <p><u>Note</u> : la multiplicité des critères de jugement était prise en compte dans la gestion de la multiplicité des comparaisons statistiques.</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - le taux de réponse globale (TRG), défini par la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP). <p>Les réponses étaient basées sur une évaluation en aveugle par le CRI à partir des critères RECIST version 1.1. Les réponses obtenues par les investigateurs à partir des critères irRC étaient également évaluées.</p> <ul style="list-style-type: none"> - la durée de la réponse (DDR), définie par la durée entre la date de première réponse documentée (RC ou PR) et la date de progression radiologique ou du décès. Les patients qui n'avaient pas progressé ou qui n'étaient pas décédés à la date de <i>cut-off</i> pour l'analyse étaient censurés à la date de la dernière évaluation tumorale. <p>Les durées de réponse étaient basées sur une évaluation en aveugle par le CRI à partir des critères RECIST version 1.1 et sur une évaluation par les investigateurs à partir des critères irRC.</p>

Critères exploratoires	<p>La qualité de vie était évaluée à partir de 3 questionnaires complétés par les patients (PRO : <i>Patient-reported outcomes</i>) dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le questionnaire générique EORTC QLQ-C30 évaluant la qualité de vie des patients atteints d'un cancer, - le questionnaire EORTC QLQ-LC13 évaluant spécifiquement la qualité de vie des patients atteints d'un cancer bronchique.
Autre critère de jugement	Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon était réalisé afin de démontrer une réduction du risque de décès de 45% entre l'un des bras pembrolizumab et le bras contrôle (docétaxel) lors de l'analyse finale² correspondant à un Hazard Ratio [HR] de 0,55 – avec une puissance de 81%, et un risque alpha de 0,825% tenant compte de la multiplicité des tests pour les comparaisons du pembrolizumab <i>versus</i> docétaxel en utilisant la procédure de Hochberg, chez les patients ayant un TPS \geq 50%.</p> <p>Les hypothèses retenues pour le calcul étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la survie globale suit une distribution exponentielle, avec une médiane de 9 mois dans le bras contrôle (docétaxel)³, - la période de recrutement est de 16 mois et la période de suivi est au minimum de 8 mois après la fin du recrutement - le taux de sortie de l'essai est de 2% à 12 mois. <p>Au total, environ 460 patients avec un TPS \geq 50% devaient être randomisés dans les 3 bras de l'étude (les 2 bras pembrolizumab et le bras docétaxel) et l'échantillon total devait inclure 920 patients, compte-tenu d'une prévalence de patients ayant un TPS \geq 50% d'environ 50%.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1:1:1.</p> <p>Les critères de stratification lors de la randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le statut PD-L1 (TPS < 50% <i>versus</i> TPS \geq 50%), - le statut de performance (PS) ECOG (0 <i>versus</i> 1), - la région géographique (Asie de l'est <i>versus</i> autre).
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Population d'étude</u></p> <p>Les analyses principales des critères de jugement de l'efficacité étaient réalisées sur la population en intention de traiter (population ITT), définie par l'ensemble des patients randomisés.</p> <p>Les analyses complémentaires d'efficacité étaient menées sur la population FAS (<i>full analysis set</i>), définie par les patients de la population ITT ayant reçu au moins une dose de traitement et qui disposaient d'échantillons tumoraux pour l'évaluation du PD-L1 inclus dans la fenêtre de stabilité de 6 mois⁴.</p> <p>L'analyse principale de l'efficacité était réalisée sur la population ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients ayant un TPS \geq 50% (population ITT TPS \geq 50%), - chez les patients ayant un TPS \geq 1% (population ITT TPS \geq 1%). <p>Les analyses principales de la qualité de vie étaient conduites sur la population FAS PRO (<i>patient-reported outcomes</i>), 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>Les analyses principales de la tolérance étaient réalisées sur la population APaT (<i>All patients as treated</i>), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, chez les patients TPS \geq 50% et TPS \geq 1%.</p> <p><u>Analyses statistiques</u></p> <p>L'essai prévoyait 2 analyses intermédiaires et 1 analyse finale. Ces analyses sont présentées de manière résumée dans le tableau ci-dessous :</p>

² L'analyse finale était prévue après la survie d'approximativement 200 décès dans les 3 bras chez les patients PD-L1 \geq 50% (environ 140 décès entre un bras pembrolizumab et le bras docétaxel).

³ Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.

⁴ L'antigène PD-L1 est stable sur une lame en verre pendant 6 mois. Au-delà de cette durée, la stabilité de l'antigène n'est pas assurée.

Tableau 1 : Etude KEYNOTE 010 – Résumé des analyses prévues au protocole

Type d'analyse	Critère clé pour l'analyse	Délai nécessaire pour l'analyse*	Taille attendue de l'échantillon à l'analyse (3 bras)	Objectif principal de l'analyse
Intermédiaire 1	TRG	environ 10 mois	120 patients TPS \geq 50% avec 3 mois de suivi minimum.	Arrêt d'un bras pembrolizumab pour manque d'efficacité OU arrêt des deux bras pour futilité**
Intermédiaire 2 (analyse principale de la SSP et analyse contingente de la SG)	SSP, SG	environ 19 mois***	Environ 414 patients TPS \geq 50% (175 événements de SSP dans les 3 bras)	Démonstration de la supériorité du pembrolizumab en termes de SSP. Démonstration de la supériorité du pembrolizumab en termes de SG après l'observation de 120 décès dans les 3 bras chez les patients TPS \geq 50%.
Finale	SG, SSP	environ 30 mois	Environ 460 patients TPS \geq 50% (200 décès dans les 3 bras)	Démonstration de la supériorité du pembrolizumab en termes de SG. Démonstration d'un effet à long terme du pembrolizumab sur la SSP.

*Approximation à partir du début de l'essai.

** la revue des données par le comité externe de revue des données le 1^{er} Novembre 2014 n'a pas donné lieu à un arrêt d'un ou des bras de traitement par pembrolizumab (pas d'arrêt de l'étude pour cause de futilité).

*** Cette analyse a eu lieu le 31 juillet 2015.

Afin de prévenir l'inflation du risque alpha lié aux comparaisons multiples et de garantir un risque alpha global (test unilatéral) de 2,5 % pour les populations TPS \geq 50% et TPS \geq 1%, une procédure de Hochberg était utilisée pour les comparaisons des deux bras pembrolizumab *versus* docétaxel.

Le risque alpha global (2,5% en unilatéral) était réparti entre la SSP (0,35%) et la SG (2,15%).

Pour la SSP, sur les 0,35% de risque alpha attribué à ce critère, 0,25% a été alloué à la 2^{ème} analyse intermédiaire et 0,1% a été réservé pour l'analyse finale. À chaque analyse (intermédiaire et finale), la procédure de Hochberg permettait de prendre en compte la multiplicité liée aux deux doses (si aucune dose n'avait été arrêtée auparavant). À chaque analyse, une procédure de tests hiérarchisés (« *gate keeping* ») a été utilisée pour les deux populations (TPS \geq 50% et TPS \geq 1%). Si les deux doses démontraient leur supériorité dans la population TPS \geq 50%, la supériorité était testée ensuite dans la population totale (TPS \geq 1%), avec le même seuil de significativité.

Pour la SG, sur les 2,15% de risque alpha attribué à ce critère, 0,5% était attribué à l'analyse intermédiaire et 1,65% était conservée pour l'analyse finale. À chaque analyse, la procédure de Hochberg permettait de prendre en compte la multiplicité liée aux deux doses (si aucune dose n'avait été arrêtée auparavant).

À l'analyse intermédiaire, une procédure de tests hiérarchisés (« *gate keeping* ») a été utilisée pour les deux populations (TPS \geq 50% et TPS \geq 1%). Si les deux doses

démontraient leur supériorité dans la population TPS \geq 50%, la supériorité était testée ensuite dans la population totale (TPS \geq 1%) avec le même seuil de signification. À l'analyse finale, une correction de Bonferroni a été utilisée en répartissant de manière égale le risque alpha entre les deux populations (TPS \geq 50% et TPS \geq 1%) qui pouvait être entre 1,65% et 2,0% en fonction de l'arrêt ou non d'une dose lors d'une analyse précédente.

Résultats :

Au total, 1 033 patients ont été inclus dont :

- 344 dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg,
- 346 dans le bras pembrolizumab 10 mg/kg,
- 343 dans le bras docétaxel 75 mg/m².

L'âge médian des patients était de 63 ans (42% âgés de 65 ans ou plus), 61% d'hommes, 72% de race blanche et 21% d'asiatiques. Le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 34% et 66% des patients, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (21%) et non épidermoïde (70%) ; stade M1 (91%) ; métastases cérébrales stables (15%) ; incidence des mutations : EGFR (8%) ou ALK (1%). Le traitement antérieur comprenait un doublet à base de sels de platine (100%) ; les patients avaient reçu une (69%), ou au moins deux (29%) lignes de traitement. Le pourcentage de patients ayant une tumeur avec TPS \geq 50% était de 42,7% (n=442).

L'AMM ayant validé le schéma posologique pour le pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines, seuls les résultats de ce bras de traitement versus docétaxel seront analysés dans ce document et repris dans les conclusions.

↳ Co-critère de jugement principal : survie globale (cf. Tableau 3)

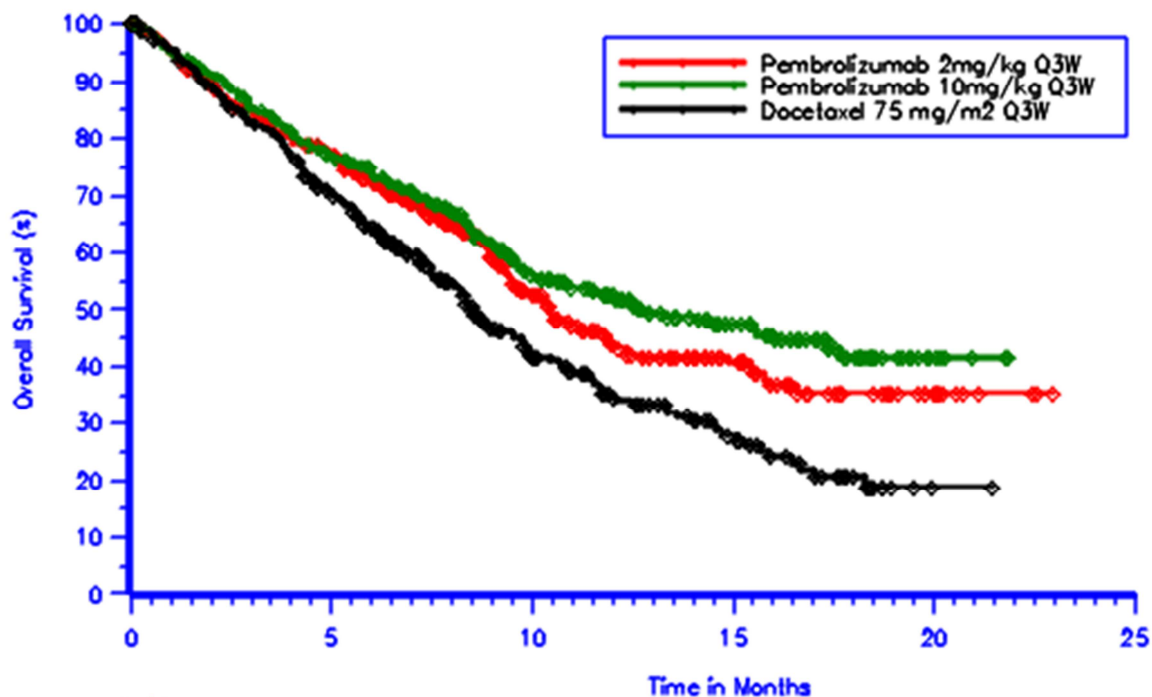
Lors de l'analyse finale (suivi médian de 13,1 mois), dans la population globale de l'étude (TPS \geq 1%), la médiane de survie globale a été de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 8,5 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 1,9 mois en faveur du groupe pembrolizumab (HR=0,71 IC_{95%} [0,58 ; 0,88], p=0,00076).

Dans le sous-groupe ayant un TPS \geq 50%, la médiane de survie globale a été de 14,9 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 8,2 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 6,7 mois en faveur du groupe pembrolizumab 2 mg/kg (HR=0,54 IC_{95%} [0,38 ; 0,77], p=0,00024).

Tableau 3 : Essai KEYNOTE 010 – Survie globale [SG] (population ITT TPS \geq 1%, analyse finale du 30 septembre 2015)

SG	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W N=344	Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W N=346	Docétaxel 75 mg/m ² Q3W N=343
Nombre d'événements, n (%)	172 (50,0)	156 (45,1)	193 (56,3)
Médiane de SG, mois	10,4	12,7	8,5
IC_{95%}	[9,4 ; 11,9]	[10,0 ; 17,3]	[7,5 ; 9,8]
Comparaison pembrolizumab <i>versus</i> docétaxel			
Hazard Ratio	0,71	0,61	
IC_{95%}	[0,58 ; 0,88]	[0,49 ; 0,75]	
P	0,00076	<0,00001	
Comparaison pembrolizumab 2 mg/kg <i>versus</i> pembrolizumab 10 mg/kg			
Hazard Ratio	1,17		
IC_{95%}	[0,94 ; 1,45]		
P	0,15511		

Figure 2 : Essai KEYNOTE 010 – Survie globale – Courbes de Kaplan-Meier (population ITT TPS ≥ 1% ; analyse finale du 30 septembre 2015)



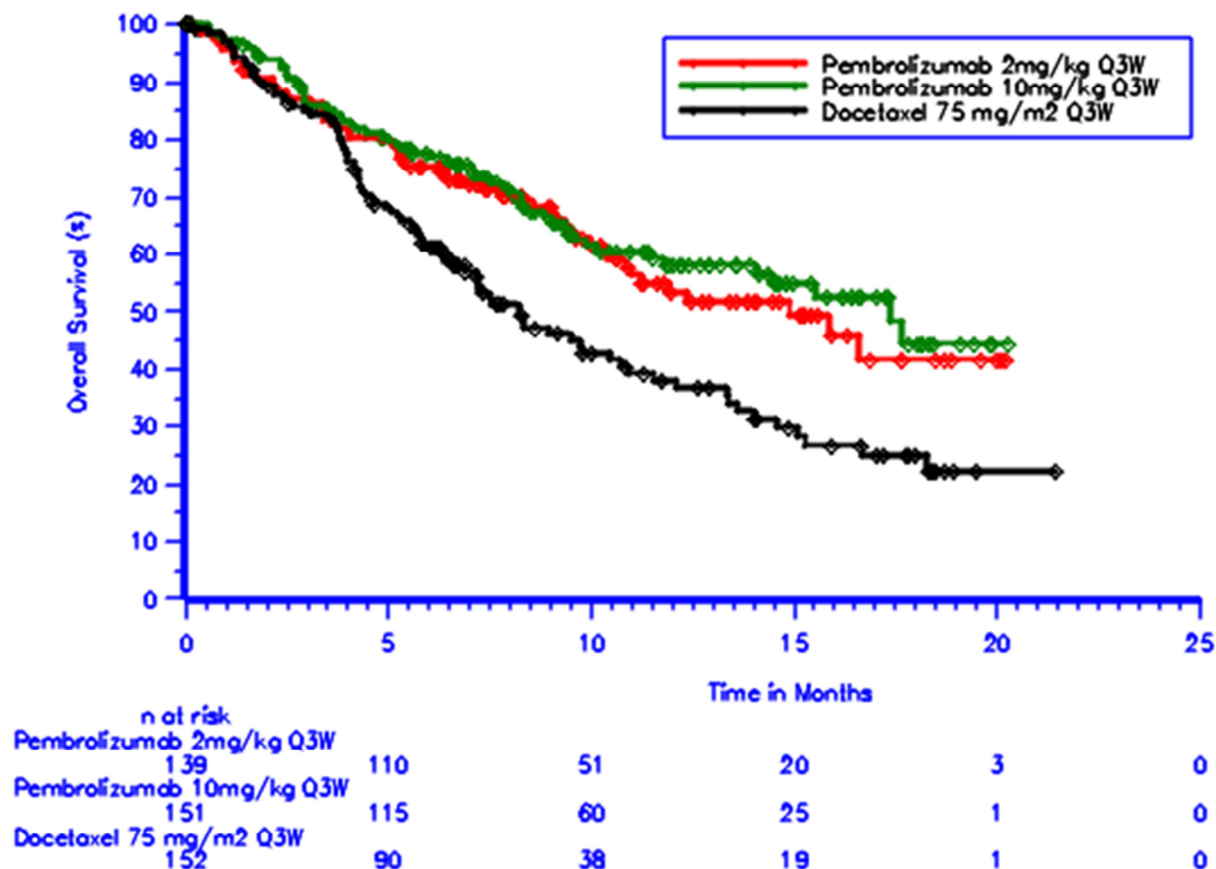
	n	at risk	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab 2mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0		
Pembrolizumab 10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0		
Docetaxel 75 mg/m ² Q3W	343	212	79	33	1	0		

Case Cutoff Date: 30SEP2015

Tableau 4 : Essai KEYNOTE 010 – Survie globale (population ITT TPS ≥ 50%, analyse finale du 30 septembre 2015)

	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W N=139	Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W N=151	Docétaxel 75 mg/m ² Q3W N=152
Nombre d'événements, n (%)	58 (41,7)	60 (39,7)	86 (56,6)
Médiane de SG, mois IC 95%	14,9 [10,4 ; NR]	17,3 [11,8 ; NR]	8,2 [6,4 ; 10,7]
Comparaison pembrolizumab <i>versus</i> docétaxel			
Hazard Ratio [IC 95%]	0,54 [0,38 ; 0,77]	0,50 [0,36 ; 0,70]	
p	0,00024	0,00002	
Comparaison pembrolizumab 2 mg/kg <i>versus</i> pembrolizumab 10 mg/kg			
Hazard Ratio [IC 95%]	1,12 [0,77 ; 1,62]		
p	0,53513		

Figure 3 : Essai KEYNOTE 010 – Survie globale – Courbes de Kaplan-Meier (population ITT TPS $\geq 50\%$; analyse finale du 30 septembre 2015)



↳ Co-critère de jugement principal : survie sans progression

- Population globale de l'étude (TPS $\geq 1\%$)

A la date de l'analyse finale, 778 événements de SSP ont été analysés par le comité indépendant dont :

- 266 (77,3%) dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg,
- 257 (74,9%) dans le bras docétaxel.

La médiane de SSP n'a pas différencié entre le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et le groupe docétaxel (3,9 mois versus 4,0 mois, respectivement ; HR=0,88 IC_{95%} [0,73 ; 1,04]).

- Sous-groupe ayant un TPS $\geq 50\%$

La médiane de SSP a été de 5,2 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 4,1 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 1,1 mois (HR= 0,58 IC_{95%} [0,43 ; 0,77], p=0,00009).

Résultats sur les critères secondaires :

- Taux de réponse global

Le taux de réponse global dans la population ayant un TPS $\geq 1\%$ a été de 18,0% dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 9,3% dans le bras docétaxel (p = 0,00006).

Dans la population ayant un TPS $\geq 50\%$, ce taux a été de 30,2% dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 7,9% dans le bras docétaxel (p <0,00001).

- Durée de la réponse

Le délai médian jusqu'à la réponse a été similaire entre le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et le groupe docétaxel (environ 65 jours) pour chacune des populations TPS $\geq 1\%$ ou TPS $\geq 50\%$.

La durée médiane de réponse a été de 6,2 mois dans le groupe docétaxel pour la population TPS $\geq 1\%$, de 8,1 mois dans la population TPS $\geq 50\%$ et non atteinte dans le groupe pembrolizumab quel que soit score de proportion tumorale.

Résultats sur le critère exploratoire :

- Qualité de vie

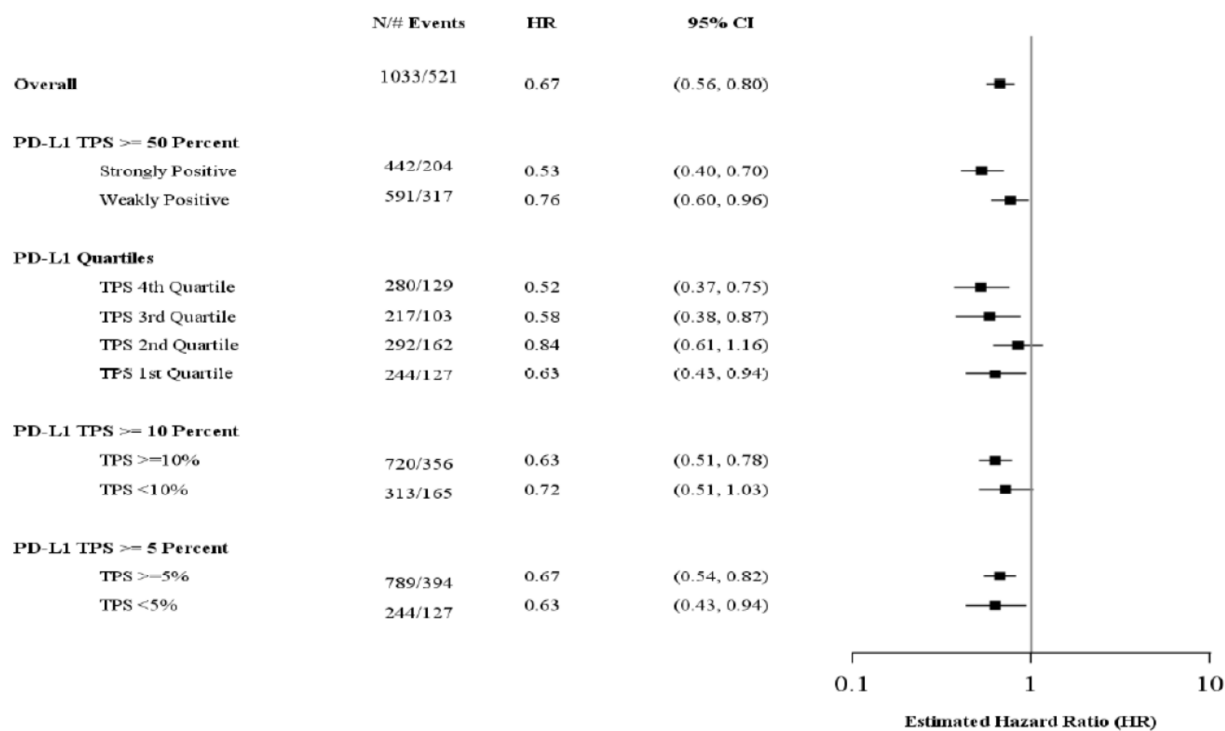
Compte tenu du caractère ouvert, les données de qualité de vie ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

Les analyses d'efficacité pour les patients ayant un TPS $\geq 1-49\%$ sont de nature exploratoire car le plan d'analyse statistique n'a pas prévu d'hypothèse sur ce sous-groupe (les risques alpha et bêta n'ont pas été ajustés sur ce sous-groupe). Les principaux résultats de ces analyses ont suggéré les points suivants :

- une médiane de survie globale 9,4 mois dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg et de 8,6 mois dans le bras docétaxel,
- une médiane de survie globale de 3,1 mois pembrolizumab 2 mg/kg dans le groupe versus 3,9 mois dans le groupe docétaxel.

Par ailleurs des incertitudes existent sur la relation entre l'effet du traitement en fonction des quartiles de TPS comme le suggère la figure ci-dessous avec notamment pour le 2^{ème} quartile (TPS compris entre 5 et 35%) une limite supérieure de l'intervalle de confiance du HR > 1 .

Figure 4 : Forest plot pour les analyses en sous-groupes de la SG selon le taux d'expression du PD-L1 pour le pembrolizumab (données poolées) versus docétaxel (population ITT PD-L1 $\geq 1\%$)



strongly positive : TPS $\geq 50\%$; weakly positive : TPS $\geq 1\%-49\%$;

TPS 1st quartile : TPS $\geq 1\%$ et $< 5\%$; TPS 2nd quartile : TPS $\geq 5\%$ et $< 35\%$; TPS 3rd quartile : TPS $\geq 35\%$ et $< 80\%$; TPS 4th quartile: TPS $\geq 80\%$.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

L'incidence des événements indésirables (EI) ayant entraîné un arrêt du traitement a été de 8,3% dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et de 13,6% dans le groupe docétaxel.

Le pourcentage EI de grades 3-5 a été de 46,6% dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et de 56% dans le groupe docétaxel.

L'incidence des EI graves a été comparable entre le groupe pembrolizumab 2 mg/kg (33,9%) et le groupe docétaxel (34,6%).

Les EI liés au traitement les plus fréquents notés dans cette étude ont été :

- groupe pembrolizumab 2 mg/kg : fatigue (13,6%), diminution de l'appétit (13,6%), nausées (10,9%) et rash (8,6%) ;
- groupe docétaxel : alopecie (32,7%), fatigue (24,6%) et diarrhées (18,1%).

Les principaux événements indésirables d'intérêt particulier :

- Les événements d'origine immunologique ont concerné 20,4% (69/339) des patients du groupe pembrolizumab 2 mg/kg et 4,2% (13/309) des patients du groupe docétaxel. Le délai médian jusqu'à la survenue du premier épisode a été plus court dans les deux groupes pembrolizumab (environ 64 jours) par rapport au groupe docétaxel (85 jours). La majorité de ces événements a été d'intensité de grade faible ou modérée (grade 1 ou 2). L'incidence des événements d'origine immunologique de grade ≥ 3 a été de 5,6% (19/339) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et 1,3% (4/309) dans le groupe docétaxel. Les principaux événements d'origine immunologique les ont été : hypothyroïdie, hyperthyroïdie et pneumonie.

Les taux d'arrêt pour cause d'événements d'origine immunologique (2,1% [7/339] dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et 1,6% [5/309] dans le groupe docétaxel) et d'événements d'origine immunologique graves (1,5% [5/339] et 1,0% [3/309]) ont été similaires entre les groupes de traitement.

- Hypothyroïdie et hyperthyroïdie : l'incidence des hypo- et hyperthyroïdies était respectivement de :

- 8,3% (28/338) et 3,5% (12/338) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg,
- 0,3% [1/309] et 1,0% (3/309) dans le groupe docétaxel.

La majorité des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie a été de grade 1 ou 2, et les cas les plus sévères ont été de grade 3.

- Pneumopathie inflammatoire

Un total de 37 patients a présenté une pneumopathie inflammatoire (incluant les termes MedDRA « pneumopathie inflammatoire » et « pneumopathie interstitielle diffuse») dont : 16 patients (4,7%) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et 6 patients (1,9%) dans le groupe docétaxel. La majorité des cas de pneumopathie inflammatoire a été de grade 1 ou 2. Sept (2,1%) patients dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et 2 (0,6%) patients dans le groupe docétaxel ont présenté une pneumopathie inflammatoire de grade ≥ 3 .

Le taux d'arrêt du traitement pour cause de pneumopathie inflammatoire a été similaire entre les groupes pembrolizumab (données groupées : 12 [1,8%] patients) et docétaxel (5 [1,6%] patients).

Trois patients traités par pembrolizumab sont décédés pour cause de pneumopathie inflammatoire possiblement lié au traitement. Toutefois, 2 des 3 patients présentaient une pneumonie concomitamment à la pneumopathie inflammatoire.

A la date de cut-off du 30 septembre 2015, parmi les 31 patients traités par pembrolizumab, 18 ont présenté une résolution de l'épisode de pneumopathie inflammatoire incluant l'introduction d'un traitement par corticoïde et l'arrêt du pembrolizumab.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de Keytruda (pembrolizumab) dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure repose essentiellement sur les résultats d'une étude ouverte de phase II/III, randomisée (1 : 1 : 1), a évalué l'efficacité et la tolérance de deux posologies de pembrolizumab (2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé (localement avancé ou métastatique) et prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients devaient exprimer PD-L1 (score de proportion tumorale [tumeur proportion score TPS] $\geq 1\%$ avec le kit PD-L1 IHC1 22C3 pharmDxTM).

Avant de recevoir pembrolizumab, les patients présentant une mutation activatrice d'EGFR ou une translocation d'ALK devaient aussi avoir une progression de leur maladie sous un traitement autorisé pour ces mutations.

Au total, 1 034 patients ont été randomisés dont :

- 344 dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg,
- 346 dans le bras pembrolizumab 10 mg/kg,
- 343 dans le bras docétaxel 75 mg/m².

L'âge médian des patients était de 63 ans (42% âgés de 65 ans ou plus). Les patients inclus avaient tous un score PS ≤ 1 . Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (21%) et non épidermoïde (70%) ; stade métastatique (91%) ; métastases cérébrales stables (15%) ; incidence des mutations : EGFR (8%) ou ALK (1%). Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur comprenant un doublet à base de sels de platine. Les patients avaient reçu une (69%), ou au moins deux (29%) lignes de traitement.

L'AMM ayant validé le schéma posologique pour le pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines, seuls les résultats de ce groupe de traitement versus docétaxel seront analysés.

Deux co-critères de jugement principaux étaient définis : survie globale et survie sans progression. Dans la population globale de l'étude (taux d'expression du PD-L1 « TPS » $\geq 1\%$), la médiane de survie globale a été de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 8,5 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 1,9 mois en faveur du groupe pembrolizumab (HR=0,71 ; IC95% : [0,58 ; 0,88], p=0,00076).

Dans le sous-groupe ayant un TPS $\geq 50\%$, la médiane de survie globale a été de 14,9 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 8,2 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 6,7 mois en faveur du groupe pembrolizumab 2 mg/kg (HR=0,54 ; IC95% : [0,38 ; 0,77], p=0,00024).

Dans la population globale, la survie sans progression n'a pas différé entre le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et le groupe docétaxel (3,9 versus 4,0 mois, respectivement ; HR=0,88 ; IC95% : [0,73 ; 1,04]).

Dans le sous-groupe ayant un TPS $\geq 50\%$, la médiane de SSP a été de 5,2 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 4,1 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 1,1 mois (HR= 0,58 ; IC95% : [0,43 ; 0,77], p=0,00009).

Les résultats sur les critères secondaires de jugement ont montré :

- un taux de réponse global dans la population ayant un TPS $\geq 1\%$ de 18,0% dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 9,3% dans le bras docétaxel (p = 0,00006).
- un délai médian jusqu'à la réponse similaire entre le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et le groupe docétaxel (environ 65 jours).
- une durée médiane de réponse de 6,2 mois dans le groupe docétaxel pour la population TPS $\geq 1\%$, de 8,1 mois dans la population TPS $\geq 50\%$ et non atteinte dans le groupe pembrolizumab.

La Commission souligne que le protocole de l'étude n'avait pas prévu d'évaluer comparativement la cohorte TPS 1-49% à celle de $\geq 50\%$ et que des incertitudes existent sur la relation entre l'effet du traitement en fonction de différents seuils de TPS explorés dans cette étude.

Compte tenu du caractère ouvert, les données de qualité de vie ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

Les principales toxicités du pembrolizumab notées dans cette étude ont été notamment une dysthyroïdie (11,8% versus 1,3% sous docétaxel) et une pneumopathie inflammatoire (4,7% versus 1,9% sous docétaxel).

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du CBNPC, 2 études en première ligne de traitement sont en cours et résumées ci-après :

Description	Date
1. Etude ouverte de phase III comparant la survie sans progression (objectif principal) entre les groupes pembrolizumab et la chimiothérapie par sels de platine en première ligne de traitement du CBNPC chez des patients dont la tumeur présente une forte expression du PD-L1.	Le rapport final de l'étude est attendu pour septembre 2018
2. Etude ouverte de phase III comparant la survie globale (objectif principal) entre les groupes pembrolizumab et la chimiothérapie par sels de platine en première ligne de traitement du CBNPC chez des patients dont la tumeur présente une forte expression du PD-L1.	Le rapport final de l'étude est attendu pour décembre 2019

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer (INCa) publiées en mars 2015, indiquent que la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique métastatique en seconde ligne de traitement doit prendre en compte notamment l'état général du patient, le type histologique et l'état mutationnel de la tumeur.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement de ALK, chez les patients éligibles, il est recommandé de proposer une monothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :

- docetaxel tous les 21 jours ou hebdomadaire ;
- pemetrexed, uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes ;
- erlotinib ;
- toute autre molécule après discussion en RCP.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de l'EGFR, une chimiothérapie à base de sels de platine doit être utilisée et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

En cas de translocation ALK, un traitement par crizotinib est indiqué à partir de la deuxième ligne (une AMM en première ligne a récemment été attribuée à ce médicament).

Le nivolumab (OPDIVO), immunothérapie anti-PD1 a récemment modifié la stratégie thérapeutique du CBNPC de type épidermoïde en seconde ligne de traitement et est donc devenu le traitement à privilégier par rapport aux thérapies citées ci-dessus, à ce stade de la maladie.

Place de dans la stratégie thérapeutique : KEYTRUDA est une option thérapeutique en seconde ligne chez les patients adultes atteints d'un CBNPC et dont la tumeur exprime le PD-L1 ($\geq 1\%$). En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue.

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 affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} intention.

▶ Intérêt de santé publique : en cours de rédaction

En France, le cancer bronchique est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer tous sexes confondus. En termes d'incidence, il se situe au 2^{ème} rang des cancers masculins et au 4^{ème} rang des cancers féminins. Il constitue un poids majeur sur la santé publique. Le poids sur la santé publique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (80 à 85% des cancers bronchiques) localement avancé ou métastatique est quant à lui important. Celui représenté par la population susceptible de bénéficier de KEYTRUDA (patients présentant un CBNPC au stade avancé avec expression du PD-L1 $\geq 1\%$ et en échec à au moins une ligne de traitement, peut être considéré comme faible du fait du nombre de patients concernés (moins du quart des patients atteints d'un CBNPC (6 800 sur 38 000).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données cliniques disponibles (un essai ouvert comparatif versus docétaxel ayant démontré un gain modeste (1,9 mois) en survie globale sans avantage en survie sans progression. La qualité de vie est difficile à évaluer du fait du schéma ouvert choisi pour l'étude pivot. L'impact supplémentaire attendu en termes de morbi-mortalité est difficile à déterminer. La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique est considérée comme acceptable.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité KEYTRUDA dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA est important dans cette extension d'indication de l'AMM « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda. »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données de l'étude pivot ayant démontré un gain absolu en survie globale de 1,9 mois en faveur du pembrolizumab par rapport au docétaxel dans la population de l'étude, sans toutefois de gain démontré en survie sans progression, alors qu'il s'agissait d'un co-critère de jugement principal,
 - l'absence de donnée robuste au plan statistique permettant de conclure sur l'efficacité entre les sous-groupes avec une expression de PD-L1 de 1-49% et $\geq 50\%$,
 - le caractère ouvert de l'étude qui introduit un biais de suivi pouvant avoir un impact sur les résultats, et ne permet pas d'étudier les données de qualité de vie,
- la Commission considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont la tumeur exprime PD-L1 ($\geq 1\%$) après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda.

010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA correspond aux patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 ($\geq 1\%$), et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.

Selon les dernières projections, il est estimé que 45 222 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaires ont été diagnostiqués en France pour l'année 2015⁵. Le CBNPC représente 85% de ces cas⁶, soit 38 439 patients/an.

Selon l'étude KBP-2010⁷, 67,8 % des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb et IV), soit 26 061 patients. Par ailleurs, pour les patients diagnostiqués à un stade moins avancé (32,2%) et pris en charge en chirurgie ou radiothérapie, environ 40% récidiveront, soit 4 951 patients. Ainsi, l'incidence du CBNPC avancé en France est estimée à 31 012 patients par an.

D'après le dernier rapport d'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers (données de 2013)⁸, les mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK sont retrouvées dans environ 13,5% des cas soit 4 187 patients. D'après l'avis de la Commission de la Transparence de ZYKADIA⁹, 64%¹⁰ d'entre eux seront éligibles à une troisième ligne, soit 2 680 patients.

Les patients ne présentant pas de mutation tumorale EGR ou ALK représentent donc 86,5% des patients atteints de CBNPC. Selon l'avis de la Commission de la Transparence concernant OPDIVO, 88% de ces patients reçoivent une première ligne. Parmi eux, 41,9% reçoivent une seconde ligne soit 9 891¹¹ patients.

Enfin, les données de l'étude pivot KEYNOTE 010 montrent que parmi les patients recrutés (n=2699), 54,6% (n=1475) avaient un statut PD-L1 $\geq 1\%$.

⁵ INCa. Les cancers en France. Edition 2015. Janvier 2016.

⁶ HAS. INCa. Guide du parcours de soins. Cancers broncho-pulmonaires. Juillet 2013.

⁷ Debieuvre D. et al Ten-year evolution in non-small-cell lung cancer according to sex. Results of the KBP-2010-CPHG study by the College of General Hospital Respiratory Physicians.

⁸ INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

⁹ HAS, Zykadia, Avis CT du 7 octobre 2015

¹⁰ Le taux d'éligibilité à une 1^{ère} L est estimé à environ 100%. Parmi ces patients, 80% reçoivent une 2^{ème} L et enfin 80% de ces derniers reçoivent une 3^{ème} L. Ainsi, le taux d'éligibilité à une 3^{ème} L est d'environ 64%. Ne disposant pas de données pour les patients mutés EGFR, le taux de 64% a aussi été appliqué à cette population traitée également par des inhibiteurs de tyrosine kinases oraux.

¹¹ $9\ 891 = 31\ 012 * 86,5\% * 88\% * 41,9\%$

Ainsi, 1 463 patients mutés EGFR ou ALK sont éligibles à KEYTRUDA à partir de la troisième ligne de traitement et 5 400 patients non mutés EGFR ou ALK sont éligibles à KEYTRUDA à partir de la deuxième ligne de traitement, soit un total de 6 863 patients.

Au total, la population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est estimée à environ 6 800 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 « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda » et à la posologie de l'AMM.