

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 mai 2017***Date d'examen par la Commission : 3 mai 2017****pembrolizumab*****KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

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

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

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

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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.</p>
ISP	Un impact sur la santé publique est attendu pour la spécialité KEYTRUDA dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA est un traitement de première intention pour les patients atteints d'un CBNPC métastatique dont les cellules tumorales ne présentent pas de mutation d'EGFR ou d'ALK et expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS $\geq 50\%$).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 17/07/2015 (procédure centralisée) Rectificatif du 27/01/2017 (dans le CBNPC en 1ère ligne : 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 : en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50\%$, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

Keytruda 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 mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

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 bretuximab vedotin (BV) ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. »

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

KEYTRUDA doit être administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.

La dose recommandée de KEYTRUDA est de :

- 200 mg dans le CBNPC qui n'a pas été précédemment traité par chimiothérapie,
- 2 mg/kg dans le CBNPC précédemment traité par chimiothérapie ou dans le mélanome.

Les patients doivent être traités par Keytruda jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (cf. RCP).

05 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon constitue 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 dépit de ces traitements, les rechutes sont de règle et la médiane de survie globale reste proche d'un an. De ce fait, le besoin thérapeutique peut être considéré comme partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

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						
Cisplatine ⁱ	Dérivés du platine	cancer bronchique	-	-	-	Oui
Carboplatine	Dérivés du platine	-	-	-	-	Oui
GEMZAR et ses génériques (gemcitabine) <i>Lilly</i>	Antimétabolite - antipirimidiques	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 (avant le décret 1999 régissant l'ASMR)	Important	NA	Oui
TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Poison du fuseau - taxane	Taxotere est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004	Important	En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine - cisplatine.	Oui
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Poison du fuseau - taxane	Taxol, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	-	-	-	Oui

ⁱ La spécialité princeps n'est plus commercialisée.

NAVELBINE et ses génériques (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	ChimioT (poison 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
CBNPC de type épidermoïde						
PORTRAZZA (necitumumab) <i>Lilly</i>	Anticorps anti-EGFR	Portrazza, en association avec une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette pathologie.	-	-	-	Non
CBNPC de type non épidermoïde						
ALIMTA (pemetrexed) <i>Lilly</i>	Antimétabolite - analogue de l'acide folique	Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en association au cisplatine en doublet de chimiothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.	Oui
PEMETREXED FRESENIUS KABI <i>Fresenius Kabi</i>	Antimétabolite - analogue de l'acide folique	PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	05/10/2016	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ALIMTA.	Non

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

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	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Japon	Evaluation en cours	Indication : « PD-L1-positive unresectable, advanced or recurrent non-small cell lung carcinoma »
Royaume-Uni		
Allemagne	Non	
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

Cette spécialité a obtenu une AMM aux états Unis le 24 juin 2016 avec un libellé superposable à celui en Europe.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude pivot KEYNOTE 024, analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude KEYNOTE-024

Etude ouverte de phase III, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab versus une chimiothérapie standard à base de sels de platine (5 bithérapies incluant un sel de platine au choix de l'investigateur), chez des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique, dont les tumeurs expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS \geq 50%), ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK, et naïfs de traitement systémique pour le CBNPC métastatique.

Titre	A randomized open-label Phase III Trial of pembrolizumab versus platinum based chemotherapy in 1L, subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer²
Type de l'étude	Phase III internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée versus traitement standard.
Date et durée de l'étude	Début de l'essai (randomisation du premier patient) : 19 septembre 2014 Fin de la période d'inclusion (dernier patient recruté) : 29 octobre 2015 Fin estimée de l'essai (fin du suivi à long terme) : Mai 2018 Date de l'analyse finale : 9 mai 2016
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) <i>versus</i> chimiothérapies à base de sel de platine, chez des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique (stade IV), dont la tumeur exprime fortement le ligand PD-L1 (TPS ≥ 50%) et naïfs de traitement systémique pour le CBNPC métastatique.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Les patients éligibles pour participer étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des adultes (âge ≥ 18 ans lors du consentement éclairé signé), - avec un diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de CBPNC métastatique (stade IV), - au moins une lésion mesurable (bidimensionnelle) définie selon les critères RECIST version 1.1, - patients ne présentant pas de mutation de l'EGFR ou d'ALK, - patients non préalablement traités par une chimiothérapie systémique pour le CBNPC métastatique, - patients ayant une tumeur exprimant fortement le PD-L1 (TPS ≥ 50%) déterminé par un test d'immunohistochimie (IHC³). - patients ayant une espérance de vie d'au moins 3 mois, - patients ayant un statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1, - patients ne présentant pas d'antécédent de tumeurs à l'exception de : carcinome des cellules basales de la peau, cancer superficiel de la vessie, cancer des cellules épidermoïdes de la peau, cancer du col de l'utérus in situ, ou ayant bénéficié d'un traitement curatif sans signes de rechute de la maladie depuis 5 ans à partir de la date d'initiation de ce dernier. <p>Les patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie et/ou une radiothérapie en situation adjuvante/néoadjuvante pouvaient participer à l'étude à la condition que le traitement ait été terminé au moins 6 mois avant le diagnostic de la maladie métastatique.</p>
Cadre et lieu d'étude	142 centres recruteurs dans 16 pays (Allemagne [6 centres], Australie [6], Autriche [2], Belgique [4], Canada [4], Espagne [9], Etats-Unis [46], France [6], Hongrie [8], Israël [6], Italie [12], Japon [23], Pays-Bas [3], Nouvelle-Zélande [1], Royaume-Uni [9]).
Produits étudiés	Pembrolizumab 200 mg par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (Q3W) <i>versus</i> un traitement standard à la discrétion de l'investigateur (au choix parmi les 5 bithérapies avec un sel de platine définies au protocole – cf. Schéma de l'étude).
Schéma de l'étude	<p>Les patients sélectionnés étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement (Schéma 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe pembrolizumab 200 mg IV Q3W, - groupe traitement standard : bithérapie comprenant un sel de platine à la discrétion de l'investigateur : <ul style="list-style-type: none"> o pemetrexed 500 mg/m² IV Q3W⁴ + carboplatine AUC (aire sous la courbe) de 5 à 6 mg/mL/min IV Q3W⁴, pendant 4 à 6 cycles, suivi en option d'un traitement d'entretien par pemetrexed 500 mg/m² IV Q3W (ce bras de traitement était autorisé uniquement pour les patients avec CBNPC de type non-épidermoïde) ; ou o pemetrexed 500 mg/m² IV Q3W⁴ + cisplatine 75 mg/m² IV Q3W⁴, pendant 4 à 6 cycles, suivi en option d'un traitement d'entretien par pemetrexed 500 mg/m² IV Q3W (ce bras de traitement était autorisé uniquement pour les patients avec CBNPC de type non-épidermoïde) ;

² Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2016 ; 375(19):1823-33

³ test développé par la société DAKO utilisant l'anticorps 22C3 (Commercial ready Assay [CRA]).

⁴ à J1 de chaque cycle de 21 jours.

ou

○ **gemcitabine** 1250 mg/m² IV à J1 et J8 Q3W⁵ + **cisplatine** 75 mg/m² IV Q3W⁶, pendant 4 à 6 cycles,

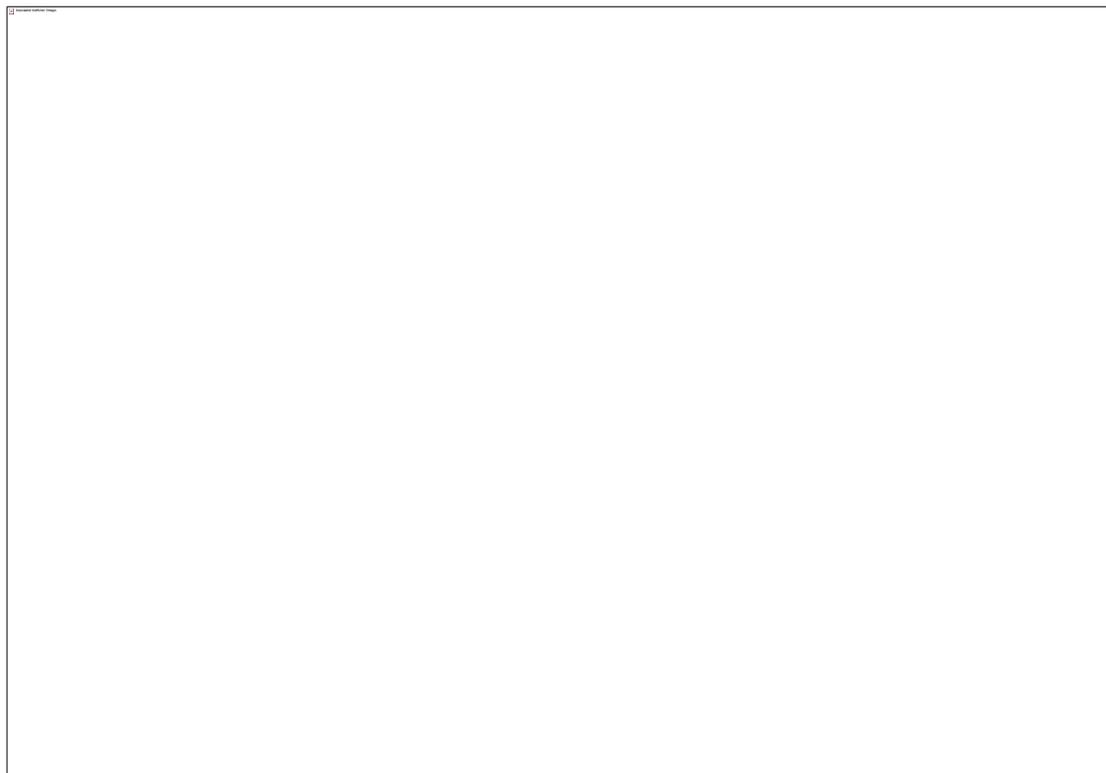
ou

○ **gemcitabine** 1250 mg/m² IV à J1 et J8 Q3W⁵ + **carboplatine** AUC 5 à 6 mg/mL/min IV Q3W⁶, pendant 4 à 6 cycles,

ou

○ **paclitaxel** 200 mg/m² IV Q3W⁶ + **carboplatine** AUC 5 à 6 mg/mL/min IV Q3W⁶, pendant 4 à 6 cycles, suivi en option d'un traitement d'entretien par pemetrexed 500 mg/m² IV Q3W (le traitement d'entretien par pemetrexed était autorisé uniquement pour les patients avec CBNPC de type non-épidermoïde).

Schéma 1 : Schéma de l'étude Keynote 024



Traitements et suivi communs aux deux groupes

Dans chaque groupe, les patients continuaient leur traitement jusqu'à progression de la maladie⁷ déterminée par le CRI en aveugle, apparition d'une toxicité inacceptable, maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, retrait du patient de l'étude à l'initiative de l'investigateur, retrait du consentement du patient, survenue d'une grossesse, non observance des exigences de l'étude ou du protocole, raisons administratives ou jusqu'à l'atteinte du nombre maximum d'administration (4 à 6 cycles pour le bras du traitement standard et 2 ans de traitement ou 35 administrations pour le pembrolizumab).

Le traitement pouvait être poursuivi malgré la survenue d'une progression de la maladie

⁵ à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours.

⁶ à J1 de chaque cycle de 21 jours.

⁷ définie selon les critères RECIST (version 1.1).

déterminée par le CRI, si le patient était cliniquement stable⁸ et si l'investigateur considérait qu'il pouvait à en tirer un bénéfice clinique.

A la fin du traitement, chaque patient était suivi pendant au moins 30 jours pour la surveillance des événements indésirables (EI). Les EI graves (EIG) et les EI d'intérêt particulier étaient collectés jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement ou dans les 30 jours après l'arrêt chez les patients ayant débuté un nouvel traitement anti-cancéreux, quel que soit l'événement survenu le premier.

Par la suite, les patients étaient suivis pour le statut de la maladie (incluant l'initiation d'un traitement nouveau anti-cancéreux et la progression de la maladie) jusqu'au décès, retrait du consentement ou perte de vue.

Traitement standard

Dans le groupe traitement standard, le traitement à administrer et la dose associée étaient définis avant la randomisation.

L'administration d'un traitement d'entretien par pemetrexed, bien qu'optionnelle, était fortement recommandée pour les patients ayant un CBNPC de type non-épidermoïde. L'administration du traitement d'entretien était exclue pour les patients ayant présenté une toxicité ou un déclin de l'indice de performance ECOG, ainsi que pour les patients qui présentaient une progression de la maladie évaluée par imagerie après au moins 4 cycles complets de la bithérapie avec un sel de platine.

Les patients ayant reçu une des bithérapies avec un sel de platine proposées dans l'étude en tant que traitement adjuvant ou néoadjuvant ne pouvaient pas recevoir la même bithérapie dans cet essai (s'ils étaient randomisés dans le groupe traitement standard), excepté s'ils présentaient des contre-indications connues aux autres bithérapies. De plus, les patients ayant un CBNPC de type épidermoïde ne pouvaient pas être traités par pemetrexed. Dans le groupe traitement standard, le schéma posologique retenu pour l'administration des différentes chimiothérapies au choix de l'administrateur était cohérent avec le RCP respectif de chaque chimiothérapie.

• *Permutation des groupes « Cross-over » pré-définie*

Les patients randomisés dans le groupe traitement standard qui présentaient une progression de la maladie (comme déterminée par le CRI selon les critères RECIST version 1.1) et qui remplissaient tous les critères de sélection pouvaient bénéficier d'un cross-over afin d'être traités par pembrolizumab 200 mg IV Q3W.

Dispositions spécifiques au pembrolizumab

Les patients traités par pembrolizumab qui obtenaient une réponse complète (RC) confirmée de manière centralisée et qui étaient sous traitement depuis au moins 6 mois et qui avaient reçu au moins deux doses après la première évaluation de réponse complète pouvaient arrêter leur traitement. Suite à cette réponse, l'évaluation tumorale par imagerie selon les critères RECIST 1.1 était réalisée toutes les 12 semaines.

Ces derniers ainsi que les patients en RC, réponse partielle ou stabilisés qui arrêtaient le traitement par pembrolizumab au bout de 2 ans pour des raisons autres que la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité, étaient éligibles à une ré-induction par pembrolizumab au cours d'une seconde phase, après avoir présenté une progression radiologique de la maladie, à la discrétion de l'investigateur. La réponse ou la progression durant la seconde phase n'était pas prise en compte pour l'évaluation de la survie sans progression ou le taux de réponse globale dans cet essai.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie ou

⁸ La stabilité clinique était définie par :

- l'absence de signes et de symptômes indiquant une progression clinique significative de la maladie (incluant une dégradation des paramètres biologiques,
- l'absence de réduction de l'indice de performance ECOG,
- l'absence de progression rapide de la maladie ou de tumeur progressive au niveau de sites anatomiques critiques (par exemple, compression de la moelle épinière) nécessitant une intervention médicale alternative urgente.

Note : Une imagerie devait être réalisée toutes les 9 semaines (+/- 7 jours) pour les patients avec une progression confirmée de la maladie qui restaient sous pembrolizumab (comme prévu par le protocole) jusqu'à ce que le traitement soit interrompu.

principal et secondaire hiérarchisé	<p>de décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier. La progression de la maladie était évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) à partir des critères RECIST version 1.1, en aveugle pour le traitement assigné à chaque patient</p> <p>En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal la SSP, le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse hiérarchique sur le critère secondaire survie globale (SG), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause. Cette procédure permet de démontrer, en fonction des résultats, un bénéfice en SG.</p>
Autres Critères de jugement secondaires	<p>Les critères secondaires de jugement étaient :</p> <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,</p> <ul style="list-style-type: none"> - la tolérance, évaluée à partir des événements indésirables (EI), des examens biologiques, des signes vitaux et de l'électrocardiogramme (ECG).
Critères de jugement exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> • la SSP et TRG évaluée par le CRI à partir des critères irRC⁹, • la Survie sans progression secondaire (SSP2), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de la seconde progression objective de la maladie suivant l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier¹⁰. <p>La SSP2 était évaluée par les investigateurs à partir des critères RECIST version 1.1 pour la ligne de traitement suivante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • la meilleure réponse • le délai jusqu'à la réponse • la durée de la réponse, • la qualité de vie évaluée à partir de 3 questionnaires complétés par les patients (PRO : <i>Patient-reported outcomes</i>) dont : <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, - l'échelle EQ-5D qui est un instrument de mesure utilisé pour fournir des données de qualité de vie ajustée sur les années de vie pour la construction de modèles économiques ; les résultats de ce questionnaire ne seront pas présentés dans le dossier.
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la SSP suivrait une distribution exponentielle avec une médiane d'environ 5,5 mois¹¹ dans le groupe traitement standard, - le HR entre le pembrolizumab et le traitement standard serait de 0,55, - la période de recrutement serait de 14 mois et la période de suivi pour la SSP après la fin du recrutement serait de 6 mois, - le taux de sortie d'étude serait de 10% par an. <p>Au total, environ 300 patients devaient être recrutés dans les deux groupes de traitement (soit 150 patients dans chaque groupe compte-tenu de la randomisation 1:1).</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1:1 dans le groupe pembrolizumab et dans le groupe traitement standard.</p> <p>Les patients étaient stratifiés lors de la randomisation selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'histologie (épidermoïde versus non-épidermoïde), - l'indice de performance ECOG (0 versus 1), - la région géographique (Asie de l'Est versus autres régions).

⁹ critères de réponse immunologique (immune related response criteria).

¹⁰ Dans le cas où la progression après la ligne de traitement suivante ne pouvait pas être mesurée, un événement de SSP était défini comme la fin ou l'arrêt de la ligne de traitement suivante ou le décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant le premier. Les patients en vie et pour lesquels il n'avait pas été observé d'événements de SSP étaient censurés à la dernière date connue en vie et sans progression secondaire de la maladie.

¹¹ Les données historiques sont comprises entre 3 et 8 mois. L'impact d'un potentiel effet pronostique du biomarqueur dans le bras contrôle ne pouvait être quantifié, la médiane de SSP du bras contrôle est évaluée à +/- 5,5 mois.

• **Population d'étude**

Les analyses principales des critères de jugement de l'efficacité étaient menées sur la **population en intention-de-traiter** (population ITT), définie par l'ensemble des patients randomisés.

Les analyses principales de la qualité de vie étaient conduites sur la population PRO FAS (*patient-reported outcomes full analysis set*), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant complété au moins une évaluation PRO.

L'analyse principale de la tolérance était réalisée sur la **population de tolérance** (ou population ASaT [*All subjects as treated*]), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

• **Analyse statistique**

Le plan d'analyse statistique prévoyait :

- une première analyse intermédiaire (AI1), qui évaluait le TRG entre les deux groupes sur les 191 premiers patients recrutés après un suivi minimum de 6 mois, au seuil de signification de 0,5%

- une seconde analyse intermédiaire (AI2), qui évaluait la SSP entre les deux groupes au seuil de signification de 2,5% en cas de positivité de l'AI1 ou de 2% en cas de non atteinte de la significativité statistique de l'AI1.

Dans le cas où cette analyse AI2 qui constitue l'analyse finale de la SSP était positive, une analyse intermédiaire de la SG pouvait être réalisée selon une procédure d'analyse hiérarchisée, au seuil ajusté de 1,18%.

- et une analyse finale (AF) de la SG, en cas de positivité de l'analyse précédente sur la SSP (AI2).

Au total, compte tenu de la double multiplicité des analyses existant au niveau des critères de jugement et du nombre d'analyses prévues au protocole (2 analyses intermédiaires et 1 analyse finale), le risque alpha global a été maintenu à 2,5% en unilatéral de la manière suivante :

- Les critères de jugement ont été hiérarchisés selon la séquence suivante TRG puis SSP puis SG.
- Les analyses intermédiaires ont été effectuées, de manière classique, en ajustant le seuil de la signification statistique.
- De plus, dans la hiérarchie il y a eu une répartition du risque alpha entre le TRG et la séquence SSP puis SG avec 0,5% de risque alpha sur le TRG et 2% pour la séquence SSP puis SG, ce qui donne en fait une approche mixte de hiérarchisation et répartition conditionnelle. Dans la hiérarchie des critères, si le 1^{er} n'était pas significatif (le TRG) au seuil de 0,5%, le seuil de signification nécessaire d'atteindre pour la suite était de 2% en unilatéral (à la place de 2.5%). Le test des 2 autres critères devait donc s'effectuer par rapport au seuil de 2%, ajusté de plus pour la SG en fonction de l'analyse intermédiaire soit une analyse à 1,18% pour la SG à la deuxième analyse intermédiaire.

Les analyses statistiques prévues au protocole sont présentées de façon résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Etude Keynote 024 – 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	Objectif principal de l'analyse
A11	TRG	environ 16 mois	191 patients avec 6 mois de suivi minimum.	<ul style="list-style-type: none"> Démonstration de la supériorité du pembrolizumab en termes de TRG au seuil de signification de 2%.
A12 ^a	SSP et SG (Analyse finale de la SSP et Analyse intermédiaire de la SG)	environ 20 mois	Environ 175 événements de SSP (dont environ 110 décès) dans les deux groupes d'étude	<ul style="list-style-type: none"> Démonstration de la supériorité du pembrolizumab en termes de SSP au seuil de signification de 2,5% si TRG significatif à l'A11 ou 2% si TRG non significatif à l'A11. Démonstration de l'effet du pembrolizumab sur la SG au seuil de signification de % si TRG significatif ou de 1,18% si TRG non significatif à l'A11.
AF	SG	environ 28 mois	Environ 170 décès dans les deux groupes d'étude	<ul style="list-style-type: none"> Démonstration de l'effet du pembrolizumab sur la SG

*approximation à partir du début de l'essai.

^a Cette analyse a été réalisée le 9 mai 2016

A11 : 1^{ère} analyse intermédiaire ; A12 : 2^{nde} analyse intermédiaire ; AF : analyse finale

Les 175 événements de SSP (progression ou décès) nécessaires pour l'analyse finale de la SSP étaient atteints après environ 18 mois. Cependant, afin d'obtenir environ 110 décès pour l'analyse intermédiaire de la SG (comme défini dans le protocole), l'analyse finale de la SSP a été réalisée environ 20 mois après le début de l'étude.

Avec environ 175 événements de SSP, l'étude pouvait détecter un HR (pembrolizumab/traitement standard) de 0,55 avec une puissance de 97% à un seuil alpha de 2% (test unilatéral). Pour la SSP, un p inférieur à 2% (test unilatéral) correspondait approximativement à un HR empirique < 0,738 (soit une médiane de SSP d'au moins 7,4/7,5 mois environ dans le groupe pembrolizumab versus 5,5 mois dans le groupe traitement standard).

L'analyse intermédiaire de la SG était réalisée uniquement en cas de significativité statistique de la SSP selon une procédure hiérarchisée.

A la date de l'analyse finale de la SSP (seconde analyse intermédiaire), 108 décès étaient survenus dans les deux groupes de traitement. Selon la fonction de dépense du risque alpha pré-spécifiée (méthode de Hwang Shih-De Cani), la limite de significativité statistique de la SG était de 0,0118.

En considérant que la moitié des patients dans le groupe traitement standard bénéficierait d'un cross-over vers le pembrolizumab à la date de l'analyse, l'étude avait une probabilité d'environ 90% d'observer un HR < 1 (en faveur du pembrolizumab), lorsque le HR exact était de 0,7.

Compte-tenu des résultats d'efficacité et de tolérance issus de cette seconde analyse intermédiaire (cf. infra), un comité de revue indépendant externe a recommandé l'arrêt de l'étude.

Méthodes statistiques

Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation des critères de jugement de l'efficacité sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Etude Keynote 024 – Résumé des méthodes statistiques

Critère de jugement	Méthode statistique	Population d'analyse	Imputation des données manquantes
Critère principal			
SSP*	<u>Comparaison pembrolizumab versus traitement standard</u> Test du log-rank stratifiés <u>Calcul du HR et IC95% associé :</u> Modèle de Cox avec une méthode d'Efron pour le calcul de la vraisemblance partielle	ITT	Définie par le modèle
SG (critère secondaire hiérarchisé)	<u>Comparaison pembrolizumab versus traitement standard :</u> Test du log-rank stratifiés <u>Calcul du HR et IC95% associé :</u> Modèle de Cox avec une méthode d'Efron pour le calcul de la vraisemblance partielle	ITT	Définie par le modèle
Critères secondaires			
TRG*	<u>Comparaison pembrolizumab versus traitement standard :</u> Méthode de Miettinen and Nurminen stratifiée	ITT	Les patients ayant des données manquantes sont considérés comme étant non répondeurs
ITT : intention-de-traiter ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; TRG : taux de réponse globale *évaluation par le CRI selon les critères RECIST version 1.1.			

SSP

Afin d'évaluer la robustesse de l'analyse principale de la SSP, deux analyses de sensibilité de la SSP étaient prévues sur la base d'une évaluation par les investigateurs. Les règles de censure pour ces deux analyses de sensibilité de la SSP sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Règles de censure pour l'analyse principale et les analyses de sensibilité de la SSP

Situation	Analyse principale	Analyse de sensibilité n°1	Analyse de sensibilité n°2
Absence de progression de la maladie ou de décès ; absence d'initiation d'un nouvel anticancéreux	Censure à la date de la dernière évaluation de la maladie	Censure à la date de la dernière évaluation de la maladie	- Censure à la date de la dernière évaluation de la maladie si le patient reçoit toujours le traitement d'étude - Dans le cas contraire, l'arrêt du traitement est considéré comme une progression.
Absence de progression de la maladie ou décès ; initiation d'un nouvel anticancéreux	Censure à la date de la dernière évaluation de la maladie précédant l'initiation du nouveau traitement.	Censure à la date de la dernière évaluation de la maladie précédant l'initiation du nouveau traitement.	Progression à la date d'initiation du nouveau traitement.
Progression de la maladie ou décès documenté après ≤1 évaluation de la maladie manquée.	Progression à la date de documentation de la progression de la maladie ou du décès.	Progression à la date de documentation de la progression de la maladie ou du décès.	Progression à la date de documentation de la progression de la maladie ou du décès.

Progression de la maladie ou décès documenté après ≥ 2 évaluations de la maladie manquées	Progression à la date de documentation de la progression de la maladie ou du décès.	Censure à la date de la dernière évaluation avant les ≥ 2 évaluations manquées.	Progression à la date de documentation de la progression de la maladie ou du décès.
------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

SG

Les médianes de SG étaient estimées à partir des courbes de Kaplan-Meier.

La différence de SG entre les deux groupes de traitement était évaluée à partir d'un test du log-rank stratifié selon les critères de stratification lors de la randomisation. Le Hazard ratio et l'IC95% associé évalués à partir d'un modèle de Cox avec une méthode d'Efron pour le calcul de la vraisemblance partielle.

Différentes analyses de sensibilité de la SG ont été conduites afin de tenir compte d'effets confondants potentiels dont :

- un modèle RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time*) afin de tenir compte de l'effet du cross-over sur la SG,
- une analyse qui censurait les patients à la date d'initiation d'un nouveau traitement,
- une analyse additionnelle considérant l'initiation d'un nouveau traitement comme une covariable binaire dépendant du temps,

Dans le cas où l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas validée, il était prévu de mener un test du log-rank pondéré par la méthode de Fleming et Harrington ou d'autres méthodes, comme approprié, après un ajustement adéquat de l'effet du cross-over au cours du temps.

Résultats :

Au total, 305 patients ont été sélectionnés et randomisés :

- 154 dans le groupe pembrolizumab,
- 151 dans le groupe traitement standard.

Parmi les 305 patients de l'étude KEYNOTE-024, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 65 ans (54% âgés de 65 ans ou plus) ; 61% d'hommes ; 82% de type caucasien et 15% de type asiatique ; le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 35 % et 65 % des patients, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (18%) et non épidermoïde (82%) ; stade M1 (99%) ; et métastases cérébrales (9%). Tous les patients présentaient un CBNPC à un stade métastatique (stade IV) à l'inclusion et dans environ deux tiers des cas (69,5%), l'histologie était un adénocarcinome.

Dans le groupe chimiothérapie, parmi les 123 patients présentant un CBNPC de type non épidermoïde, 83% (102/123) ont reçu du pemetrexed en association à un sel de platine (cisplatine ou carboplatine), et parmi ces derniers 45% (46/102) ont reçu un traitement d'entretien par pemetrexed. Parmi les 27 patients présentant un CBNPC de type épidermoïde, 15 (56%) ont reçu l'association gemcitabine + carboplatine, 7 (26%) ont reçu l'association gemcitabine + cisplatine et 5 (18%) ont été traités par l'association paclitaxel + carboplatine.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients de l'étude Keynote 024 (population ITT)

	Pembrolizumab N=154	Traitement standard N=151
Caractéristiques démographiques		
Sexe, n (%)		
Homme	92 (59,7)	95 (62,9)
Femme	62 (40,3)	56 (37,1)
Age, années		
Moyenne (ET)	63,9 (10,1)	64,6 (9,5)
Médiane (minimum-maximum)	64,5 (33-90)	66,0 (38-85)
Age ≥ 65 ans	77 (50,0)	87 (57,6)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasienne	125 (81,2)	126 (83,4)
Asiatique	25 (16,2)	21 (13,9)
Autre/manquante	4 (2,6)	4 (2,7)
Statut tabagique, n (%)		
Actuel	34 (22,1)	31 (20,5)
Ancien	115 (74,7)	101 (66,9)
Jamais	5 (3,2)	19 (12,6)
Caractéristiques de la pathologie		
Score ECOG, n (%)		
0	54 (35,1)	53 (35,1)
1	99 (64,3)	98 (64,9)
2	1 (0,6)	0 (0,0)
Stade du cancer lors de la sélection, n (%)		
IIIB	1 (0,6)	1 (0,7)
IV	153 (99,4)	150 (99,3)
Présence de métastases cérébrales, n (%)		
	18 (11,7)	10 (6,6)
Histologie, n (%)		
Adénocarcinome	104 (67,5)	108 (71,5)
Adéno-épidermoïde	2 (1,3)	2 (1,3)
Carcinome à grandes cellules	2 (1,3)	2 (1,3)
Carcinome à cellules non épidermoïdes	5 (3,2)	7 (4,6)
Carcinome à cellules non épidermoïdes faiblement différencié	9 (5,8)	3 (2,0)
Carcinomes sarcomatoïdes	3 (1,9)	2 (1,3)
Carcinome à cellules épidermoïdes	29 (18,8)	26 (17,2)
Carcinome à cellules épidermoïdes faiblement différencié	0 (0,0)	1 (0,7)
Traitement antérieur		
Antécédent de traitement adjuvant, n (%)		
	6 (3,9)	3 (2,0)
Antécédent de traitement néoadjuvant, n (%)		
	3 (1,9)	1 (0,7)

Critère de jugement principal : survie sans progression

Lors de l'analyse finale¹² (suivi médian de 11,2 mois), la médiane de SSP a été de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab et de 6,0 mois dans le groupe traitement standard, soit un gain absolu de 4,3 mois en faveur du groupe pembrolizumab (HR=0,50 IC_{95%} [0,37 ; 0,68], p < 0,001).

¹² Datant du 9 mai 2016

Figure 1 : Essai Keynote 024 - Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée en aveugle par le CRI (population ITT ; analyse finale)

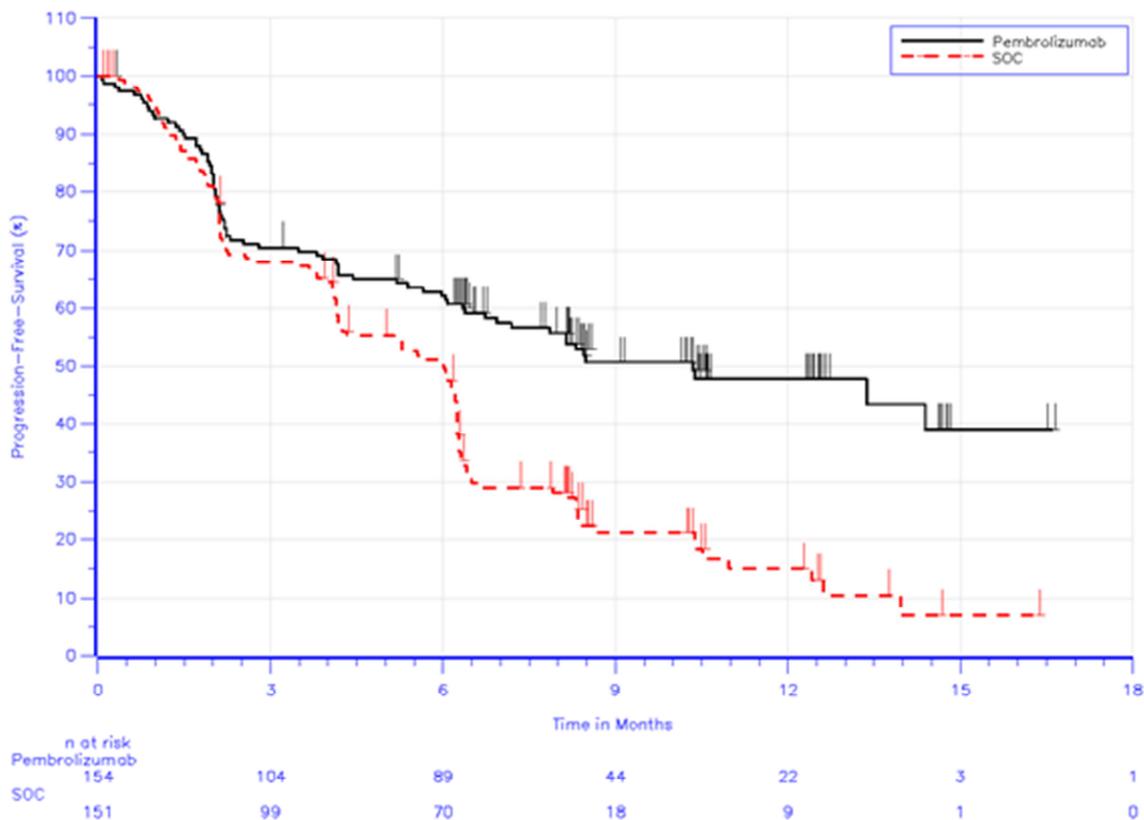
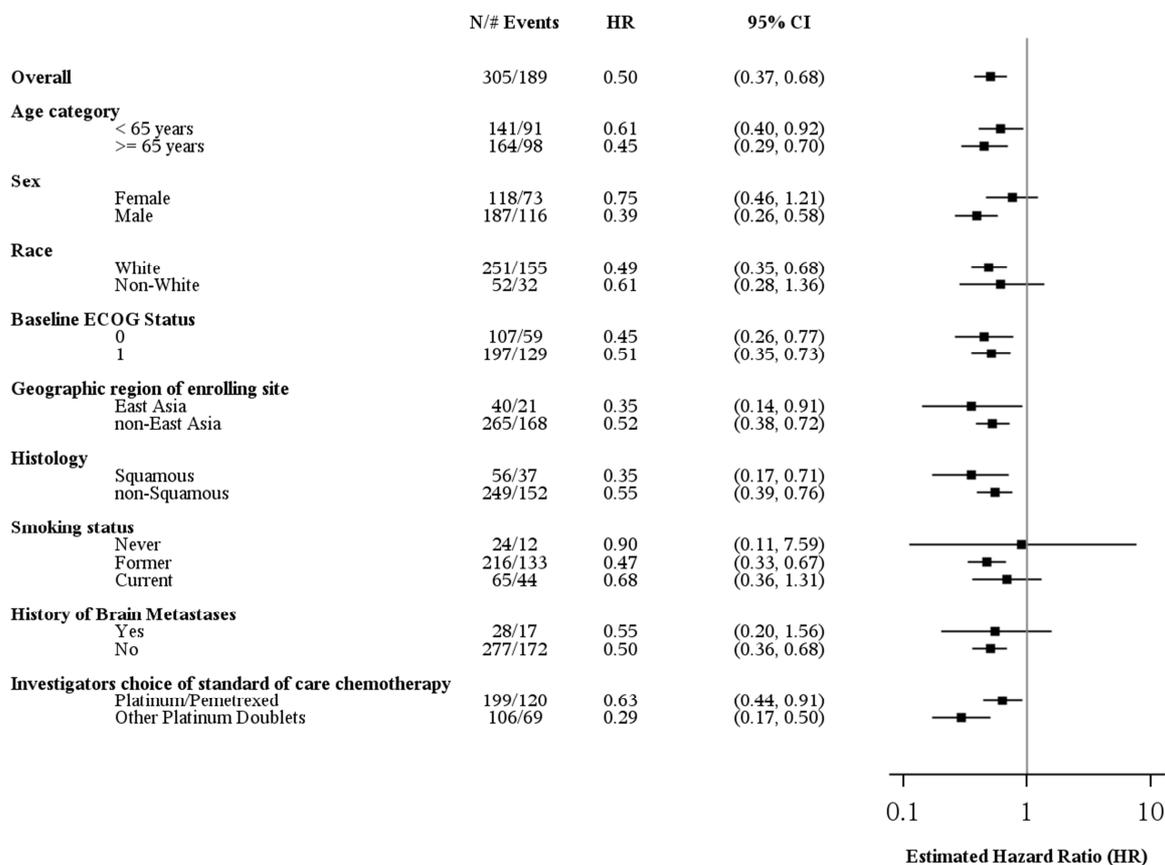


Figure 2 : Etude Keynote 024 – Forrest plot pour les analyses en sous-groupes de la SSP pour le pembrolizumab versus traitement standard (population ITT ; à la date de l’analyse finale de la SSP)



Résultats sur les critères secondaires :

↳ Survie globale

Comme autorisée par la hiérarchisation des critères prévue au protocole, l'analyse finale de la SSP ayant démontré la supériorité du pembrolizumab versus traitement standard, l'analyse intermédiaire de la SG pouvait être réalisée.

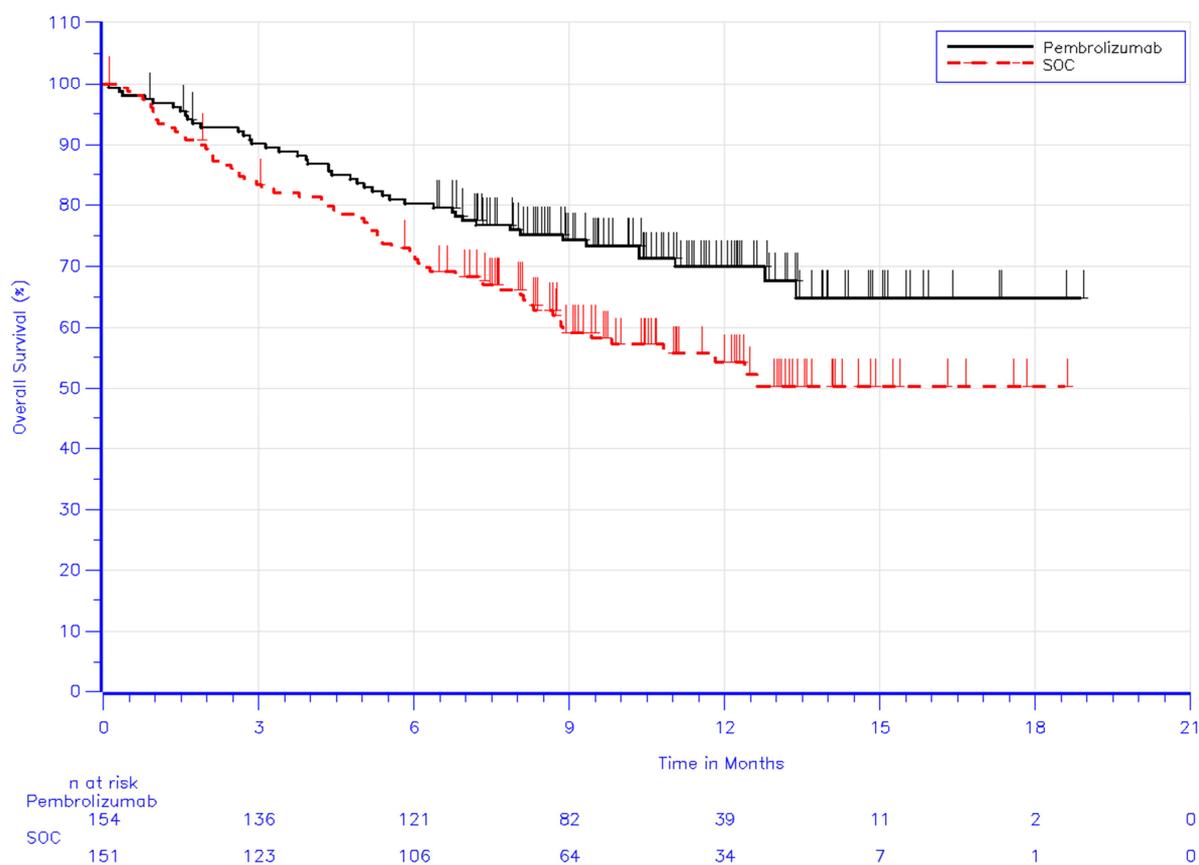
La médiane de SG n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Un total de 108 patients (35,4%) étaient décédés dont :

- 44 (28,6%) dans le groupe pembrolizumab,
- 64 (42,4%) dans le groupe traitement standard.

Le HR a été de 0,60 ; IC95% : [0,41 ; 0,89], p=0,005.

A noter que 44% des patients du bras comparateur (66 patients) avaient permuté vers le groupe pembrolizumab dans le cadre du protocole de l'étude.

Figure 3 : Essai Keynote 024 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT ; analyse intermédiaire de la SG)



↳ Taux de réponse globale

Le taux de réponse globale (TRG) évalué en aveugle par le CRI a été de 44,8% dans le groupe pembrolizumab et de 27,8% dans le groupe traitement standard (aucun test statistique formel du TRG n'était prévu à la date de l'analyse finale de la SSP).

Critères exploratoires :

- Délai jusqu'à la réponse et durée de la réponse

Le délai médian jusqu'à la réponse était de 2,2 mois (min-max : [1,4 - 8,2]) dans le groupe pembrolizumab et de 2,2 mois (min-max : [1,8 – 12,2]) dans le groupe traitement standard.

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte dans le groupe pembrolizumab et a été de 6,3 mois (min-max : [2,1+ ; 12,6+]) dans le groupe traitement standard.

08.2 Qualité de vie

Compte tenu à la fois du caractère ouvert de l'étude et du statut exploratoire de ce critère, les données ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

L'incidence des événements indésirables (EI) ayant entraîné un arrêt du traitement a été de 7,1% dans le groupe pembrolizumab 200 mg et de 10,7% dans le groupe traitement standard.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 et des EI liés au traitement de grades ≥ 3 a été de 53,2% et 26,6%, respectivement dans le groupe pembrolizumab et de 72,7% et 53,3%, respectivement dans le groupe traitement standard.

La fréquence des EI graves (EIG ; environ 44% dans chaque groupe) et des EIG liés au traitement (environ 21% dans chaque groupe) a été similaire entre les deux groupes de traitement.

Les EI d'origine immunologique étaient plus fréquents chez les patients traités par pembrolizumab comparativement à ceux ayant reçu le traitement standard (29,2% versus 4,7%, respectivement). Ces événements étaient majoritairement d'intensité faible ou modérée (grade 1 ou 2), et 9,7% des patients dans le groupe pembrolizumab ont présenté des EI d'origine immunologique de grade ≥ 3 . Généralement, ces événements étaient gérables par une interruption du traitement par pembrolizumab et un traitement de support adapté. Aucun décès pour cause d'EI d'origine immunologique n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

Les EI d'origine immunologique les plus fréquemment rapportés étaient : hypothyroïdie (14 [9,1%] patients dans le groupe pembrolizumab et 2 [1,3%] dans le groupe traitement standard), hyperthyroïdie (12 [7,8%] et 2 [1,3%], respectivement). Tous les événements d'hypo- et d'hyperthyroïdie étaient de grades 1 à 2.

Parmi les 14 patients ayant développé une hypothyroïdie, 7 patients avaient également développé une hyperthyroïdie sous pembrolizumab en amont. Les hypothyroïdies ont répondu au traitement thyroïdien de substitution. La majorité des hyperthyroïdies n'a pas nécessité l'interruption du traitement par pembrolizumab ni la mise sous corticoïdes et a répondu au traitement anti-thyroïdien.

Par ailleurs, 9 patients (5,8%) dans le groupe pembrolizumab et 1 patient (0,7%) dans le groupe traitement standard ont présenté une pneumopathie inflammatoire. Dans le groupe pembrolizumab, 4 patients (2,6%) présentaient des événements d'intensité de grade 3 à 4. Les pneumopathies inflammatoires ont répondu aux corticoïdes. Six patients (3,9%) dans le groupe pembrolizumab ont arrêté leur traitement pour cause d'EI d'origine immunologique (aucun dans le groupe traitement standard) ; ces événements étaient tous liés au traitement.

08.4 Autre donnée

Le dossier fait état d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était d'évaluer de façon indirecte l'effet du pembrolizumab versus des protocoles de chimiothérapies intégrant le bévacicumab. Les patients inclus dans cette analyse n'ayant pas été sélectionnés selon l'expression tumorale du PD-L1, ces données ne sont pas de nature à apporter une démonstration dans l'indication AMM actuelle de KEYTRUDA.

08.5 Résumé & discussion

Une étude ouverte de phase III, randomisée, a évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab versus une chimiothérapie standard à base de sels de platine (5 bithérapies incluant un sel de platine au choix de l'investigateur), chez des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique,

dont les tumeurs expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS \geq 50%), ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK, et naïfs de traitement systémique pour le CBNPC métastatique. Au total, 305 patients ont été randomisés : 154 dans le groupe pembrolizumab et 151 dans le groupe traitement standard.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 65 ans (54% âgés de 65 ans ou plus) ; 61% d'hommes ; 82% de type caucasien et 15% de type asiatique. Tous les patients avaient un bon état général ou un état général conservé (statut de performance ECOG de 0 à 1). Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (18%) et non épidermoïde (82%), stade M1 (99%) et métastases cérébrales (9%).

Lors de l'analyse finale de la survie sans progression SSP (suivi médian de 11,2 mois), la médiane de SSP (critère de jugement principal) a été de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab et de 6,0 mois dans le groupe traitement standard, soit un gain absolu de 4,3 mois en faveur du groupe pembrolizumab (HR=0,50 IC95% [0,37 ; 0,68], $p < 0,001$).

Comme autorisée par la hiérarchisation des critères prévue au protocole, l'analyse finale de la SSP ayant démontré la supériorité du pembrolizumab versus traitement standard, l'analyse intermédiaire de la survie globale (SG) pouvait être réalisée. La médiane de SG n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Un total de 108 patients (35,4%) étaient décédés dont :

- 44 (28,6%) dans le groupe pembrolizumab,
- 64 (42,4%) dans le groupe traitement standard.

Le HR de la SG a été de 0,60 ; IC95% : [0,41 ; 0,89], $p=0,005$.

A noter que 44% des patients du groupe comparateur (66 patients) avaient permuté vers le groupe pembrolizumab.

Le taux de réponse globale (TRG), évalué en aveugle par le comité de revue indépendant, a été de 44,8% dans le groupe pembrolizumab et de 27,8% dans le groupe traitement standard (aucun test statistique formel du TRG n'était prévu à la date de l'analyse finale de la SSP).

Compte tenu à la fois du caractère ouvert de l'étude et du statut exploratoire de ce critère, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

Le profil de tolérance est apparu meilleur sous pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie notamment en termes d'incidence des EI de grades \geq 3 (53,2% dans le groupe pembrolizumab et 72,7% dans le groupe chimiothérapie).

Les principales toxicités du pembrolizumab notées dans cette étude ont été notamment une dysthyroïdie (16,8% versus 2,6% sous traitement standard) et une pneumopathie inflammatoire (5,8% versus 0,7% sous traitement standard).

08.6 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 (KEYNOTE 042) 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 exprime le PD-L1.	Le rapport final de l'étude est attendu pour décembre 2019.

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 moléculaires¹³ (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK ou réarrangement de ROS1), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences des patients.

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

Le traitement de référence en première ligne est une chimiothérapie (4 à 6 cycles) associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : gemcitabine, taxanes (docétaxel ou paclitaxel), vinorelbine ou pemetrexed (uniquement chez les patients avec un carcinome non épidermoïde) [Erreur ! Signet non défini.] .

- Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 sont¹⁴ : cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, cisplatine-vinorelbine, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-nab-paclitaxel¹⁵.
Chez les patients ayant un CBNPC de type épidermoïde et dont la tumeur exprime l'EGFR, l'association necitumumab¹⁶-gemcitabine-cisplatine peut également être envisagée en 1^{ère} ligne de traitement¹⁷ .
- Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type non-épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 sont : cisplatine-pemetrexed, cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-nab-paclitaxel (+/- bévacicumab).
- Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un indice de performance égal à 2 ou âgés de ≥ 70 ans et avec un indice de performance de 0 à 2, quelle que soit l'histologie de la tumeur, sont : des doublets à base de carboplatine¹⁸ ou l'une des chimiothérapies suivantes en monothérapie : gemcitabine, vinorelbine ou docétaxel.

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

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

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

¹³ Lors du diagnostic, une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu en cas de : cancer non épidermoïde de stade III et IV, et de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs de stade III et IV.

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

¹⁴ Niveau de preuve I, A pour l'ensemble des protocoles recommandés, sauf si autrement précisé.

¹⁵ Niveau de preuve I,B. Le nab-paclitaxel et le nécitumumab ne sont pas remboursés en France à ce jour.

¹⁶ Ce médicament n'a, à ce jour, pas été évalué par la Commission de la Transparence.

¹⁷ Niveau de preuve I,B.

¹⁸ Niveau de preuve II, B.

En cas de mutation de l'EGFR ou d'ALK ou un réarrangement ROS1, le traitement recommandé en première ligne est :

- un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR en monothérapie (au choix : gefitinib, erlotinib ou afatinib) quel que soit l'indice de performance ECOG, chez les patients ayant une mutation de l'EGFR (mutation retrouvée dans 10% des cas de CBNPC) ;
- un traitement par crizotinib chez les patients ayant une translocation du gène ALK ou en cas de réarrangement de ROS1.

En cas d'expression tumorale du PD-L1

Les dernières recommandations américaines du NCCN (version 3.2017) ont intégré pembrolizumab en première ligne de traitement pour les patients atteints d'un CBNPC métastatique dont les cellules tumorales ne présentent pas d'anomalies moléculaires et expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS \geq 50%).

Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique : KEYTRUDA est un traitement de première intention pour les patients atteints d'un CBNPC métastatique dont les cellules tumorales ne présentent pas de mutation d'EGFR ou d'ALK et expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS \geq 50%).

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 première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

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 avec expression tumorale du PD-L1 ≥ 50%, peut être considéré comme faible du fait du nombre très restreint de patients concernés.

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 une bithérapie à base de sels de platine montrant un gain en termes de survie sans progression ainsi qu'un gain en survie globale observé lors d'une analyse intermédiaire sur ce critère), l'impact supplémentaire attendu en termes de morbi-mortalité est modéré et les données disponibles ne permettent pas de conclure sur une amélioration de qualité de vie chez les patients traités par KEYTRUDA en première ligne par rapport à la chimiothérapie.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique est considérée comme acceptable.

En conséquence, au vu des données disponibles, un impact sur la santé publique est attendu pour la spécialité KEYTRUDA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA est important dans l'extension d'indication de l'AMM « 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 ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 ≥ 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.

010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est représentée par l'ensemble des adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont la tumeur exprime fortement le ligand PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) et ne présente pas de mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique.

Selon les dernières projections, il est estimé que 45 222 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaires ont été diagnostiqués en France pour l'année 2015¹⁹. Le CBNPC représente 85% de ces cas²⁰, soit 38 439 patients/an.

Selon l'étude KBP-2010²¹, 58,3 % des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade métastatique (stade IV), soit 22 410 patients. Par ailleurs, pour les patients diagnostiqués à un stade moins avancé (41,7%) et pris en charge en chirurgie ou radiothérapie, environ 40% récidiveront, soit 6 412 patients. Ainsi, l'incidence du CBNPC avancé en France est estimée à 28 822 patients par an.

D'après le dernier rapport d'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers (données de 2013)²², les mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK sont retrouvées dans environ 13,5% des cas soit 3 891 patients.

Les patients ne présentant pas de mutations tumorales EGR ou ALK représentent donc 86,5% des patients atteints de CBNPC. Selon l'avis de la Commission de la Transparence d'OPDIVO, 88,8% de ces patients reçoivent une première ligne, soit 22 139.

Enfin, les données de l'étude pivot Keynote 024 montrent que parmi les patients sélectionnés (n=1934), 25,9% (n=500) avaient un statut PDL1 $\geq 50\%$.

Au total, la population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est estimée à un maximum de 6 000 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50\%$, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK » et à la posologie de l'AMM.

¹⁹ INCa. Les cancers en France. Edition 2015. Janvier 2016.

²⁰ HAS. INCa. Guide du parcours de soins. Cancers broncho-pulmonaires. Juillet 2013.

²¹ 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.

²² INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.