



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 MARS 2021

*pembrolizumab*

KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

### ► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (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 (EGFR+) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA (pembrolizumab).

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients présentant des mutations tumorales d'ALK (ALK+) qui doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA (pembrolizumab).

### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au docétaxel chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 1$  %

Chez les patients ALK + : sans objet.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Avant l'arrivée des anti-PD-1, la stratégie thérapeutique du traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'une chimiothérapie était la suivante : en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement ALK, chez les patients éligibles, il était recommandé de proposer une monothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendait des molécules utilisées auparavant notamment : docétaxel ou pemetrexed (uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes).

Aujourd'hui, le traitement du CBNPC en deuxième ligne métastatique repose sur l'administration d'un anti-PD-1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1  $\geq 50\%$  :

- OPDIVO (nivolumab) ou,
- TECENTRIQ (atezolizumab) ou,
- KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq 1\%$ .

La chimiothérapie garde une place en deuxième ligne chez les patients en échec à une immunothérapie de première intention.

Par ailleurs, en cas de mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR), présente dans environ 10% des CBNPC, après échec d'une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant l'EGFR ou de l'association erlotinib – ramucirumab (CYRAMZA), il est conseillé de rechercher la mutation T790M+. L'osimertinib (TAGRISSO) est le traitement de référence si la recherche de la mutation est positive et si non utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne. Dans le cas où la recherche de la mutation est négative, le traitement préconisé est une chimiothérapie à base d'un sel de platine associée à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou pemetrexed. Le bevacizumab peut être ajouté selon les cas à certaines de ces associations pour les CBNPC non épidermoïdes.

Chez les patients atteints de CBNPC ALK+ (3,5%), l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique : crizotinib (XALKORI), céritinib (ZYKADIA), alectinib (ALECENSA).

### **Place du médicament**

Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est une alternative en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq 1\%$  à OPDIVO (nivolumab) ou à TECENTRIQ (atezolizumab) chez les patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde.

En l'absence de donnée comparative, la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) vis-à-vis du TECENTRIQ (atezolizumab) ou d'OPDIVO (nivolumab) n'est pas connue.

Chez les patients EGFR mutés, la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) reste à étudier avec un niveau de preuve optimal.

Chez les patients ayant un réarrangement ALK (ALK+), KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.

Motif de l'examen	Réévaluation de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication du traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en deuxième ligne (cf. ci-dessous) sur auto-saisine de la Commission de la Transparence (CT).
Indication concernée	KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules 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 (pembrolizumab).
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMPORTANT dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq 1</math> % après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée,</li> <li>- INSUFFISANT au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+) après une chimiothérapie.</li> </ul>
ASMR	Dans l'indication de l'AMM à l'exception du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+), l'ASMR n'est pas modifiée à savoir : KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 1$ % après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA (pembrolizumab).  Dans le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) : Sans objet
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est une alternative en 2ème ligne ou plus, uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq 1\%$ à OPDIVO (nivolumab) ou à TECENTRIQ (atezolizumab) chez les patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde. En l'absence de donnée comparative, la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) vis-à-vis du TECENTRIQ (atezolizumab) ou d'OPDIVO (nivolumab) n'est pas connue. Chez les patients EGFR mutés, la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) reste à étudier avec un niveau de preuve optimal. Chez les patients ayant un réarrangement ALK (ALK+), KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.
Population cible	Environ 7 600 patients

## 01 CONTEXTE

Il s'agit d'un nouvel examen de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), anti-PDL1, en vue d'une réévaluation, à la demande de la Commission, dans l'indication « KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules 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 (EGFR+) ou d'ALK (ALK+) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA (pembrolizumab).** »

Dans son avis du 3 mai 2017<sup>1</sup>, la Commission de la Transparence (CT) avait octroyé à KEYTRUDA (pembrolizumab) un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV par rapport au docétaxel dans cette indication.

Les conclusions de cet avis ont été remises en cause dans l'avis de la CT du 30 mai 2018<sup>2</sup> relatif à TECENTRIQ (atezolizumab), un autre anti-PDL1 évalué dans une indication similaire :

« TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. **Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir TECENTRIQ (atezolizumab) (voir rubrique 5.1).** »

Dans cet avis, la Commission avait précisé que la place dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie pour des patients ayant une tumeur avec un réarrangement ALK+ n'est pas évaluée principalement en raison de deux éléments :

- **des données d'efficacité et de tolérance de l'immunothérapie particulièrement limitées après échec d'une chimiothérapie** (1% de patients relevant de cette situation avaient été inclus dans l'étude ayant évalué le pembrolizumab *versus* le docétaxel et cette proportion avait été de 0,2% dans l'étude ayant évalué l'atezolizumab *versus* le docétaxel),
- **de l'intégration récente dans la stratégie thérapeutique de plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)** ayant démontré leur efficacité spécifiquement chez des patients ayant des tumeurs ALK+, en première et en deuxième ligne de traitement (y compris après échec d'un ITK, le crizotinib) ».

La Commission de la Transparence avait, sur ces éléments, octroyé à TECENTRIQ (atezolizumab) :

- « un SMR important et une ASMR IV dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée » et,
- « **un SMR insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK+, après une chimiothérapie antérieure.** »

Prenant en compte ces conclusions, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'entièreté de cette indication.

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 3 mai 2017.

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ (atezolizumab) en date du 30 mai 2018.

## 02 INDICATIONS

---

### « Mélanome

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

KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1).

### **Cancer bronchique non à petites cellules**

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

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

**KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules 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 (pembrolizumab).**

### Lymphome de Hodgkin classique

KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

### Carcinome urothélial

KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$  (voir rubrique 5.1).

### Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50$  % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$  (voir rubrique 5.1 du RCP).

### Carcinome à cellules rénales

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'axitinib est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé (voir rubrique 5.1)

### Cancer colorectal

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (Dmmr)<sup>3</sup>. »

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être débuté et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

### Test PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC, de carcinome urothélial ou de CETEC »

#### « Posologie

La dose recommandée de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est de 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines, administrée par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes.

La dose recommandée de KEYTRUDA (pembrolizumab) faisant partie d'une association thérapeutique est de 200 mg toutes les 3 semaines administré par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA (pembrolizumab) 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.

Pour le traitement adjuvant du mélanome, KEYTRUDA (pembrolizumab) devrait être administré jusqu'à réapparition de la maladie, toxicité inacceptable, ou pour une durée allant jusqu'à une année. »

---

<sup>3</sup> Cette indication n'a pas encore été évaluée par la CT.

*A noter : lors de l'évaluation initiale de l'indication, la posologie était de 2 mg/kg. Cette posologie a été modifiée le 02 août 2018 par celle mentionnée ci-dessus. Dans son avis du 07 novembre 2018<sup>4</sup> la CT avait émis la conclusion suivante quant à cette modification : « La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations. Elle s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie de KEYTRUDA (pembrolizumab) qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg de pembrolizumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient. »*

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer du poumon constitue en France le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme, ainsi que la 1<sup>ère</sup> cause de décès chez l'homme et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France, soit 46 363 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2018<sup>5</sup>. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont : l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules<sup>6</sup>.

La stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en fonction de la présence d'anomalies moléculaires (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK), 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 du patient.

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge du CBNPC repose sur un traitement systémique.

Avant l'arrivée des anti-PD-1, la stratégie thérapeutique du traitement du CBNPC après échec d'une chimiothérapie était la suivante : en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement ALK, chez les patients éligibles, il était recommandé de proposer une monothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendait des molécules utilisées auparavant notamment : docétaxel ou pemetrexed (uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes).

Aujourd'hui, le traitement du CBNPC en deuxième ligne métastatique repose sur l'administration d'un anti-PD-1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1  $\geq 50\%$ <sup>7</sup> :

- OPDIVO (nivolumab) ou,
- TECENTRIQ (atezolizumab) ou,
- KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq 1\%$ .

La chimiothérapie garde une place en deuxième ligne chez les patients en échec à une immunothérapie de première intention.

Par ailleurs, en cas de mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR), présente dans environ 10% des CBNPC, après échec d'une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant l'EGFR ou de l'association erlotinib – ramucirumab (CYRAMZA, AMM récente 23/01/2020), il est conseillé de rechercher la mutation T790M+. L'osimertinib (TAGRISSO) est le traitement de référence si la recherche de la mutation est positive et si non utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne. Dans le cas où la recherche de la mutation est négative, le traitement préconisé est une chimiothérapie à base d'un

---

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 7 novembre 2018.

<sup>5</sup> INCa. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

<sup>6</sup> INCa : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

<sup>7</sup> Référentiel Auvergne Rhône Alpes en oncologie thoracique de 2020, 16<sup>ème</sup> édition : [https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/CBNPC\\_2020\\_VDEF.pdf](https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/CBNPC_2020_VDEF.pdf)

sel de platine associée à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou pemetrexed. Le bevacizumab peut être ajouté selon les cas à certaines de ces associations pour les CBNPC non épidermoïdes.

Chez les patients atteints de CBNPC ALK+ (3,5%), l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique : crizotinib (XALKORI), céritinib (ZYKADIA), alectinib (ALECENSA). Le crizotinib a été le premier inhibiteur des tyrosine kinases ciblant la mutation ALK + validé en deuxième ligne et plus (AMM conditionnelle du 23/10/2012).

Depuis, ces médicaments disposent d'une AMM dès la première ligne de traitement (crizotinib : 23/11/2015, céritinib : 23/06/2017 et plus récemment alectinib : 18/12/2017).

**Malgré la mise à disposition de nouvelles alternatives dont l'immunothérapie, la médiane de survie globale observée dans les études pivots est d'environ un an<sup>8, 9, 10</sup>. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert après échec d'une chimiothérapie au stade localement avancé ou métastatique. Il persiste un besoin à disposer d'alternatives thérapeutiques améliorant la survie et la qualité de vie des patients.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les CCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en :

- 2<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement chez des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 1$  %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure,
- 3<sup>ème</sup> ligne de traitement chez des patients ayant des mutations tumorales d'EGFR+ ou d'ALK+ et ayant reçu antérieurement une chimiothérapie et une thérapie ciblée.

### 05.1 Médicaments

Dans l'indication de l'AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab), c'est-à-dire chez les patients préalablement traités par chimiothérapie au stade localement avancé ou métastatique, les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont cités dans les tableaux ci-dessous.

En présence de mutation EGFR+ ou de réarrangement ALK+, les patients doivent avoir reçu une thérapie ciblée puis une chimiothérapie. Par conséquent, les inhibiteurs de tyrosine kinase (anti-EGFR ou anti-ALK) ne sont pas considérés comme des comparateurs à ce jour.

---

<sup>8</sup> 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;387:1540-50

<sup>9</sup> Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:123-35

<sup>10</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015 ;373:1627-39



### 5.1.1 Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne ou plus des CBNPC avec ou sans mutations tumorales EGFR et ALK.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>Mono-chimiothérapie</b>						
<b>TAXOTERE et ses génériques (docétaxel)</b> <i>Sanofi-Aventis</i>	Non Taxane	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	NA*	Important	NA	Oui
<b>ALIMTA et les spécialités à base de pemetrexed</b> <i>Lilly</i>	Non (analogue de l'acide folique)	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)	Important	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA (pemetrexed), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 2 <sup>ème</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.	Oui
<b>GEMZAR et ses génériques (gemcitabine)</b> <i>Lilly</i>	Non (antimétabolite)	Traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.	NA*	Important	NA	Oui
<b>NAVELBINE et ses génériques (vinorelbine)</b> <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non (agent du fuseau)	Cancer du poumon non à petites cellules	NA*	Important	NA	Oui
<b>Immunothérapie</b>						
<b>OPDIVO (nivolumab)</b> <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Oui (Anticorps monoclonal – anti-PD-1)	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	03/02/2016	Important	ASMR III par rapport au docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	Oui
		Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. »	11/01/2017	Important uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1)	ASMR IV par rapport au docétaxel dans le traitement du CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure compte tenu : - des résultats d'efficacité sur la survie globale, en faveur d'OPDIVO <i>versus</i> docétaxel, - des limites méthodologiques relevées pour l'appréciation de la survie globale,	Oui

					- 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.	
<b>TECENTRIQ (atezolizumab) Roche</b>	Oui (Anticorps monoclonal – anti-PD-1)	TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK+) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir TECENTRIQ (atezolizumab) (voir rubrique 5.1 du RCP).	30/05/2018	- <u>Important</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée ;  - <u>Insuffisant</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.	La Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) 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 après échec d'une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.	Oui

NA\* : AMM obtenue avant le décret de 1999 régissant l'ASMR.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont dans l'indication AMM réévaluée : les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM aux États-Unis avec un libellé superposable suivant : *“as a single agent for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 (TPS ≥1%) as determined by an FDA-approved test, with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA (1.2, 2.1)”*.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	Restreinte : PD-L1 TPS > 50%
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Pour cette partie seules les évaluations de KEYTRUDA (pembrolizumab) concernant les indications du CBNPC sont rappelées.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	03/05/2017 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	« KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 (pembrolizumab). »
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	KEYTRUDA (pembrolizumab) est une option thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec expression tumorale du PD-L1 (≥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.
<b>ASMR</b> (libellé)	KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) 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 (≥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 (pembrolizumab).

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	17/05/2017 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	« KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq$ 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. »
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	KEYTRUDA (pembrolizumab) 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%).
<b>ASMR</b> (libellé)	KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine en première ligne et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS de traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique) $\geq$ 50% et ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	20/02/2019 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK
<b>SMR</b> (libellé)	Important dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine (cisplatine ou carboplatine), est un traitement de première ligne des patients adultes (ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation d'EGFR ou d'ALK et indépendamment du taux d'expression (TPS) du PD-L1. Néanmoins et pour les patients en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement d'un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1 $\geq$ 50% et éligible à la fois à pembrolizumab en monothérapie et à pembrolizumab, en association à la chimiothérapie compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de donnée de comparaison directe réalisée ou à venir entre ses deux stratégies ;</li> <li>- les résultats d'une comparaison indirecte sur données individuelles qui n'a pas montré de différence significative entre ces deux stratégies en termes d'efficacité ;</li> </ul> la Commission considère que le choix du traitement pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle l'association pembrolizumab plus chimiothérapie. De plus, conformément au RCP de KEYTRUDA (pembrolizumab), chez les patients âgés de $\geq$ 75 ans, le traitement par pembrolizumab en association doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.
<b>ASMR</b> (libellé)	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine, en traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	09/10/2019 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	« KEYTRUDA (pembrolizumab), en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. »
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important</b> dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel est un traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>A noter que l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie comme traitement d'entretien dans cette étude a été pour une durée maximale de 35 cycles (toutes les 3 semaines) et que le RCP en vigueur (rubrique posologie) préconise une utilisation jusqu'à progression sans limitation de durée.</p> <p>La Commission regrette l'absence de données robustes permettant de comparer le pembrolizumab en monothérapie et l'association pembrolizumab + chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel ou nabpaclitaxel chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq 50</math> %. La Commission considère que le choix entre ces deux traitements pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle de l'association pembrolizumab plus chimiothérapie, l'évolutivité de la maladie ainsi que l'âge du patient.</p> <p>En effet , chez les patients âgés de <math>\geq 75</math> ans, conformément au RCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) et aux données exploratoires suggérant une toxicité aggravée (17 % de décès dus à un EI, 34,2 % d'arrêts de traitement liés à un EI et des événements cardiovasculaires et cérébro-vasculaires chez 31,6 % et 9,2 % des patients respectivement), le traitement par pembrolizumab + chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel, apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel en première ligne de traitement des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont les données finales de l'étude ouverte de phase II/III KEYNOTE-010 dont les résultats avec un suivi médian de 13,1 mois avaient été examinés par la Commission en 2017, ainsi que des données issues d'une recherche de la littérature :

- Une méta-analyse publiée en 2017 qui a évalué l'efficacité et la tolérance des différents anti-PD-1 / PD-L1 disponibles *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC avancé et précédemment traités, dont les résultats seront présentés<sup>11</sup>,
- Un article faisant le point sur les traitements du CBNPC EGFR+ ou ALK+, mais ne permettant pas d'évaluer spécifiquement la quantité d'effet du pembrolizumab à partir de ces données issues de sous-groupe et analysés de façon rétrospective dans cette population de patients. Par conséquent, il ne sera pas décrit<sup>12</sup>.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Rappel conclusions de la Commission sur l'étude KEYNOTE-10 (avis CT du 03/05/2017<sup>1,13</sup>)

« 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 [*tumour 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, 1 033 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/m<sup>2</sup>.

L'âge médian des patients était de 63 ans (42% âgés de 65 ans ou plus). Les patients inclus avaient tous un score PS  $\leq 1$ . 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

<sup>11</sup> Jiang Qi et al Anti PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer.

<sup>12</sup> Bylicki et al, Targeting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in EGFR-mutated or ALK-translocated Non small cell lung Cancer.

<sup>13</sup> 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

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. »

## 8.1.2 Nouvelles données

### 8.1.2.1 Etude KEYNOTE-10 (mise à jour)

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont une mise à jour des données d'efficacité et de tolérance correspondant à environ 29,6 mois de suivi additionnel depuis l'analyse finale évaluée dans l'avis du 03/05/2017<sup>1</sup>.

Ces données ont suggéré :

- sur le critère de jugement principal de la survie globale :
  - o dans la population globale de l'étude (TPS  $\geq$  1%), la médiane de survie globale a été de 10,4 mois dans le groupe de pembrolizumab 2 mg/kg et de 8,4 mois dans le groupe de docétaxel, soit un gain absolu de 2 mois en faveur du groupe pembrolizumab 2 mg/kg.
  - o dans le sous-groupe ayant un TPS  $\geq$  50%, la médiane de survie globale a été de 15,8 mois dans le groupe de pembrolizumab 2 mg/kg et de 8,2 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 7,6 mois en faveur du groupe pembrolizumab 2 mg/kg.
- sur le critère de jugement principal de la survie sans progression :
  - o dans la population globale de l'étude (TPS  $\geq$  1%), 911 événements de SSP ont été analysés dans les 3 groupes par le comité indépendant dont 305 (88,7%) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et 314 (91,5%) dans le groupe docétaxel. La médiane de SSP n'a pas différé entre le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et le groupe docétaxel (3,9 mois et 4,0 mois, respectivement).
  - o dans le sous-groupe ayant un TPS  $\geq$  50%, la médiane de SSP a été de 5,3 mois [4,1 ; 7,9] dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et de 4,2 mois [3,8 ; 4,7] dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 1,1 mois.

Dans la mesure où seuls 6 patients avec une mutation ALK+ ont été traités par pembrolizumab dans cette étude, aucune analyse en sous-groupe n'est disponible concernant cette altération génétique.

## 8.1.3 Méta-analyse Jiang Qi et al (2017)<sup>11</sup>

Cette méta-analyse a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des anticorps anti-PD-1 *versus* docétaxel chez des patients avec un CBNPC avancé et préalablement traité.

Cinq études comprenant 3 025 patients ont été retenues après une revue systématique de la littérature sur PubMed, EMBASE et Cochrane library. Les cinq études retenues étaient :

- CheckMate 057(Borghaei et al) : nivolumab *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde.
- CheckMate 017(Brahmer et al) : nivolumab *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde.
- POPLAR (Fehrenbacher et al) : atezolizumab *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC toutes histologies comprises
- OAK (Rittmeyer et al) : atezolizumab *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC toutes histologies comprises
- KEYNOTE-010 (Herbst et al) : pembrolizumab *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde ou de type adénocarcinome.

Les résultats de la méta-analyse ont suggéré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en faveur de l'utilisation de l'immunothérapie (SG ; HR = 0,69 ; IC95% [0,63 ; 0,75] ainsi que la survie sans progression (SSP ; HR = 0,87 ; IC95% [0,80 ; 0,94].

Compte tenu du fait que les résultats portent sur la classe des anticorps anti-PD-1 *versus* le docétaxel et qu'il n'y a pas de comparaison effectuée entre les différents anti-PD-1, cette méta-analyse n'apporte pas de données spécifiques supplémentaires vis-à-vis du pembrolizumab dans cette indication. Par conséquent, l'étude KEYNOTE-010 demeure la seule étude valide pour quantifier l'apport de KEYTRUDA (pembrolizumab) *versus* la chimiothérapie.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-010 en tant que critère exploratoire. De plus, compte tenu du caractère ouvert, les données de qualité de vie ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude KEYNOTE-010 rappel des données évaluées dans l'avis CT du 03/05/2017<sup>1</sup>

« 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 d'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 (grades 1 ou 2). L'incidence des événements d'origine immunologique de grades  $\geq 3$  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 ont été les : 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 :
  - o 8,3% (28/338) et 3,5% (12/338) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg,
  - o 0,3% [1/309] et 1,0% (3/309) dans le groupe docétaxel.

La majorité des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ont été des grades 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 grades  $\geq 3$ .

Le taux d'arrêt du traitement pour cause de pneumopathie inflammatoire a été similaire entre les groupes pembrolizumab (données combinées : 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). »

### **8.3.1.2 Etude KEYNOTE-010 mise à jour.**

Concernant les données de suivi, les données d'événements indésirables (EI) combinées des patients des deux groupes de 2 mg/kg et 10 mg/kg de pembrolizumab (groupes combinés) et celles du groupe des patients traités par docétaxel confortaient le profil de tolérance établi lors de l'analyse finale et aucun nouvel événement indésirable n'a été identifié, les résultats étaient notamment :

- l'incidence des effets indésirables graves était similaire entre les groupes combinés des traitements par pembrolizumab (37,7%) et le groupe traité par docétaxel (34,6%),
- le pourcentage d'événements indésirables de grades 3-5 a été de 49,3% dans les groupes combinés des traitements par pembrolizumab et de 57,3% dans le groupe de traitement par docétaxel,
- les EI liés au traitement les plus fréquents ont été :
  - o groupe pembrolizumab : fatigue (15,8%), diminution de l'appétit (12,8%), nausées (11,9%) et rash (12,2%),
  - o groupe docétaxel : alopecie (34,0%), fatigue (24,9%) et diarrhées (19,1%).
- Les événements indésirables d'intérêts particuliers les plus fréquents ont été l'hypothyroïdie (les deux groupes combinés de pembrolizumab 8,8% et docétaxel 0,3%) ; la pneumonie inflammatoire (les deux groupes combinés de pembrolizumab 5,9% et docétaxel 1,9%) et l'hyperthyroïdie (les deux groupes combinés de pembrolizumab 4,8% et docétaxel 1,0%).

### **► Décès**

L'incidence des décès liés aux événements indésirables était de 6,2% (42/682 sujets) dans le groupe pembrolizumab et de 4,9% (15/309) dans le groupe docétaxel.

La pneumonie a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté entraînant la mort dans les deux groupes de traitement (groupes combinés traités par pembrolizumab : 1,2% ; groupe traité par docétaxel : 0,6%).

Les événements indésirables liés au médicament ayant entraîné la mort dans le groupe de traitement par pembrolizumab étaient la pneumopathie (3 patients), la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (1 patient) et l'infarctus du myocarde (1 patient).

À noter : 1 patient randomisé pour recevoir du pembrolizumab avait un événement indésirable mortel de pneumonie qui a été signalé comme lié au médicament lors de l'analyse finale. Cependant, après analyse approfondie, la date d'apparition et la relation médicamenteuse ont été mises à jour par l'investigateur : l'événement indésirable a commencé pendant la période de dépistage et a été considéré comme non lié au traitement.

Dans le groupe traité par docétaxel, 5 décès ont été jugés liés au traitement.

### 8.3.2 Données issues du RCP

#### RCP 4.4

« Effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique, y compris des cas sévères et d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparus au cours du traitement par pembrolizumab ont été réversibles et pris en charge par une interruption de pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support. Des événements indésirables d'origine immunologique ont aussi été rapportés après la dernière administration de pembrolizumab. Des événements indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément. »

### 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab), version en date du 18/06/2020, est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Événements indésirables d'origine immunologique (y compris pneumopathie, colite, hépatite, néphrite et endocrinopathies d'origine immunitaire)
<b>Risques importants potentiels</b>	- Pour les cancers hématologiques : risque accru de complications sévères de la greffe allogénique de cellules souches (SCT) chez les patients ayant déjà reçu du pembrolizumab. - Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) après administration de pembrolizumab chez des patients ayant des antécédents de greffe de cellules souches allogéniques (SCT)
<b>Informations manquantes</b>	- Aucune

## 08.4 Résumé & discussion

La Commission de la Transparence dans son avis du 03 mai 2017<sup>1</sup> avait octroyé un SMR important et une ASMR IV à KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules 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 (pembrolizumab).** »

La réévaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) fait suite à l'avis de la Commission du 30 mai 2018<sup>2</sup> portant sur l'évaluation de TECENTRIQ (atezolizumab) dans une indication équivalente à celle du pembrolizumab présentement examiné. Lors de cette évaluation, la Commission avait fait état du fait que la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie pour des patients ayant une tumeur avec un réarrangement ALK (ALK+) n'était pas évaluable du fait des données d'efficacité et de tolérance particulièrement limitées après échec d'une chimiothérapie :

- étude pembrolizumab *versus* docétaxel : 1% (n=8 de patients inclus),

- atezolizumab *versus* docétaxel : 0,2% (n=2 de patients inclus).

De plus, la Commission a souligné l'intégration récente dans la stratégie thérapeutique de plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ayant démontré leur efficacité spécifiquement chez des patients ayant des tumeurs ALK+, en première et en deuxième ligne de traitement (y compris après échec d'un ITK, le crizotinib).

Au vu de ces éléments, la Commission de la Transparence avait octroyé à TECENTRIQ (atezolizumab) :

- un SMR important et une ASMR IV dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec une mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée,
- un SMR insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec un réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure.

Prenant en compte ces conclusions, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette indication, objet du présent avis.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Les données fournies par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation sont essentiellement les résultats d'efficacité et de tolérance actualisés avec un suivi supplémentaire de 29,6 mois par rapport à l'analyse finale de l'étude ouverte de phase II/III KEYNOTE-010 (pembrolizumab *versus* docétaxel) déjà évaluée par la Commission en 2017. Pour rappel, lors de l'évaluation initiale la posologie était de 2 mg/kg. Cette posologie a été modifiée le 02 août 2018 et permet désormais une posologie fixe de 200 mg. La Commission avait pris acte de cette modification mais s'était interrogée néanmoins sur son intérêt clinique car reposant sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance spécifiques.

Les résultats de suivi ont suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse finale. Dans la population globale de l'étude (taux d'expression du PD-L1 « TPS »  $\geq$  1%), la médiane de survie globale (co-critère de jugement principal) a été de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et de 8,4 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 2 mois en faveur du groupe pembrolizumab. Dans le sous-groupe de patients ayant un TPS  $\geq$  50%, la médiane de survie globale a été de 15,8 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et de 8,2 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 7,6 mois en faveur du groupe pembrolizumab 2 mg/kg.

Dans la population globale, la survie sans progression (co-critère de jugement principal) n'a pas différé entre le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et le groupe docétaxel (3,9 et 4,0 mois, respectivement).

Compte tenu du caractère ouvert et de l'analyse exploratoire réalisée (sans gestion du risque alpha), les données de qualité de vie ne permettent pas de retenir de conclusion robuste sur ce critère.

Les résultats de la méta-analyse fournie portant sur la classe des anticorps anti-PD-1 *versus* le docétaxel sans comparaison effectuée entre les différents anti-PD-1, n'a pas apporté de données spécifiques supplémentaires vis-à-vis du pembrolizumab dans cette indication.

### ► Tolérance

Les principales toxicités associées au pembrolizumab rapportées dans l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-010 ont été notamment une dysthyroïdie (11,8% et 1,3% sous docétaxel) et une pneumopathie inflammatoire (4,7% et 1,9% sous docétaxel).

Au cours du suivi additionnel de 29,6 mois, les données d'événements indésirables combinées des deux posologies 2 mg/kg et 10 mg/kg pour les groupes traités par pembrolizumab en comparaison au groupe traité par docétaxel ont conforté le profil de tolérance établi lors de l'analyse finale et aucun nouvel événement indésirable n'a été identifié.

La dysthyroïdie a été observée chez 13,6% des patients traités par pembrolizumab (les deux groupes combinés) et pour 1,3% des patients traités par docétaxel. La pneumonie inflammatoire a

été retrouvée pour 5,9% des patients traités par pembrolizumab (les deux groupes combinés) et pour 1,9% des patients traités par docétaxel.

## Discussion

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues notamment des résultats de suivi de l'étude KEYNOTE-010 (pembrolizumab versus docétaxel) n'apportent pas de nouvelles informations. Elles ne sont pas de nature à modifier l'apport et la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement de deuxième ligne ou plus du CBNPC avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 1$  %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée. En conséquence KEYTRUDA (pembrolizumab) continue à apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

Néanmoins, en ce qui concerne la sous-population des patients ayant une mutation ALK+ pour lesquels aucune donnée spécifique n'est disponible et considérant l'intérêt clinique démontré des ITK, la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) pour ces patients ne peut être établie.

Par conséquent, en l'état actuel des données dans cette sous-population, la réponse au besoin médicale identifié que KEYTRUDA (pembrolizumab) serait susceptible d'apporter n'est pas évaluable.

## 08.5 Programme d'études

### 8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

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

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

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

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La stratégie thérapeutique du CBNPC au stade avancé, après échec d'une chimiothérapie doit notamment prendre en compte l'histologie, les altérations génétiques spécifiques (telles qu'une mutation activatrice de l'EGFR et un réarrangement ALK), la présence de métastases symptomatiques ou non et l'état général.

En cas de progression pendant ou après une chimiothérapie initiale, les recommandations AURA/NCCN privilégient l'utilisation du nivolumab ou du pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq$  1%) ou de l'atezolizumab (catégorie 1), sauf si le pembrolizumab a été reçu précédemment en première ligne métastatique en cas de PD-L1  $\geq$  50%, quel que soit le sous-type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde), chez des patients en bon état général (ECOG 0-2) et en l'absence d'altération génomique.

En présence de mutation EGFR+ ou ALK+, après thérapie(s) ciblée(s) appropriée(s) et après chimiothérapie initiale à base de sels de platine, une thérapie ultérieure est généralement proposée selon les mêmes règles que celles chez les patients non mutés.

Schématiquement, les principales options de traitements sont représentées dans le tableau ci-dessous selon l'éligibilité des patients.

Il est à noter que la place de l'immunothérapie en monothérapie est discutée dans les recommandations AURA 2020 pour les CBNPC avec des mutations EGFR+ et fusion ALK+. Les discussions se basent sur les critères d'exclusions de ces types de patients de l'étude KEYNOTE-189 (pembrolizumab et chimiothérapie à base de platine en première ligne) ainsi que les résultats de l'études IMPower 150 (l'association de l'atezolizumab à la combinaison carbopatine paclitaxel et bevacizumab) et de l'étude immunotarget (utilisation optimale des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire chez les patients atteints de CBNPC).

Chez les patients ayant une tumeur avec un réarrangement ALK (ALK+), compte tenu :

- des données particulièrement limitées après échec d'une chimiothérapie (étude pembrolizumab versus docétaxel : 1% ; atezolizumab versus docétaxel : 0,2%) ;
- de l'intégration récente dans la stratégie thérapeutique de plusieurs ITK ayant démontré leur efficacité spécifiquement chez des patients ayant des tumeurs ALK+, en première et en deuxième ligne de traitement (y compris après échec d'un ITK, le crizotinib), la place de l'immunothérapie n'est pas établie faute de données comparatives dans contexte.

	Absence d'altération moléculaire Histologie épidermoïde ou non épidermoïde Expression PD-L1			Présence d'altérations moléculaires	
	≥ 50 %	< 50 %*	< 50 %*	EGFR+	ALK +
1 <sup>ère</sup> ligne	Pembrolizumab	Pembrolizumab en association - platine – - pemetrexed, - carboplatine – paclitaxel.	Chimiothérapie à base de platine	Anti-EGFR (ITK) : (osimertinib / gefitinib / erlotinib / afatinib)  Association : - erlotinib – ramucirumab	Anti-ALK (ITK) : (alectinib / crizotinib / céritinib)
Progression					
2 <sup>ème</sup> ligne	Chimiothérapie à base de platine.	Chimiothérapie ou soins de support	Immunothérapie : - nivolumab, - pembrolizumab, si PD-L1 > 1%  atezolizumab ou chimiothérapie (ex : docétaxel ou pemetred si non épidermoïde)	Chimiothérapie à base de platine* ou osimertinib Si mutation T790M et si non utilisé en 1 <sup>ère</sup> ligne.	Anti-LK (ITK) : - poursuite ITK de 1 <sup>ère</sup> ligne ou, - nouvel ITK.
Progression					
3 <sup>ème</sup> ligne	Chimiothérapie ou soins de support	Chimiothérapie ou soins de support	Chimiothérapie ou soins de support	Immunothérapie : - nivolumab, - pembrolizumab si PD-L1 > 1%, - atezolizumab, ou chimiothérapie (ex : docétaxel ou pemetred si non épidermoïde)	- Nouvel ITK, - chimiothérapie ou soins de support, - tout autres thérapeutiques après avis d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire.

\*Les deux colonnes suivent deux séquences thérapeutiques différentes.

## **Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique :**

### **► Dans le périmètre du remboursement :**

Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est une alternative en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq 1\%$  à OPDIVO (nivolumab) ou à TECENTRIQ (atezolizumab) chez les patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde.

En l'absence de donnée comparative, la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) vis-à-vis du TECENTRIQ (atezolizumab) ou d'OPDIVO (nivolumab) n'est pas connue.

Chez les patients EGFR mutés, la place de KEYTRUDA (pembrolizumab) reste à étudier avec un niveau de preuve optimal.

### **► Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Chez les patients ayant un réarrangement ALK (ALK+), KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique et considérant l'intérêt clinique démontré des ITK.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**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) avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM à l'exception du CBNPC avancé avec réarrangement ALK pour lequel le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi faute de donnée clinique.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (Cf 05 comparateurs cliniquement pertinents).

► Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, après échec d'une chimiothérapie antérieure en cas de tumeur avec surexpression PD-L1  $\geq 1\%$ .

En l'état actuel du dossier et faute de donnée clinique disponible, KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place en cas de réarrangement ALK.

### **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu de :

- la gravité du CBNPC, en particulier au stade localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de platine,
- l'incidence de la maladie,
- la réponse partielle (du fait de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie) au besoin médical identifié, dans la population évaluée dans l'étude KEYNOTE-010, à l'exception de la sous-population avec réarrangement ALK (en l'absence de donnée, n=8 patients dans l'étude KEYNOTE-010),
- l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication : « KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules 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 (pembrolizumab) » :

- reste important dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 1$  % après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée ;
- est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK, après une chimiothérapie antérieure.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans la partie de l'indication suivante « KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules 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 doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA (pembrolizumab) » et à la posologie de l'AMM.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

- ▶ Dans le périmètre du remboursement à savoir dans l'indication de l'AMM à l'exception du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) :

Les données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de la Commission, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 1$  % après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA (pembrolizumab).

- ▶ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement à savoir CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) :

Sans objet

## 010.3 Population cible

- ▶ Dans le périmètre du remboursement savoir dans l'indication de l'AMM à l'exception du CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) :

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) 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. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA (pembrolizumab).

Selon les dernières projections, il est estimé que 46 363 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaires ont été diagnostiqués en France pour l'année 2018.



Le CBNPC représente 85% de ces cas, soit 39 408 patients/an. Selon l'étude KBP-20107<sup>14</sup>, 67,8 % des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb et IV), soit 26 718 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 5 075 patients. Ainsi, l'incidence du CBNPC avancé en France est estimée à 31 793 patients par an.

D'après le dernier rapport d'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers (données de 2013)<sup>15</sup>, les mutations tumorales de l'EGFR sont retrouvées dans 10% des cas soit 3 179 patients, 64% seraient éligibles à une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit 2 034 patients.

En ce qui concerne les translocation ALK+, elles sont retrouvées dans environ 3,5% des cas, soit 1 113 patients, 64% seraient éligibles à une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit 712 patients, ces patients sont exclus de la population cible.

Les patients n'ayant pas de mutation tumorale EGFR ou ALK représentent donc 86,5% des patients atteints de CBNPC. Selon l'avis de la Commission de la Transparence concernant OPDIVO<sup>16</sup>, 88% de ces patients reçoivent une première ligne. Parmi eux, 41,9% reçoivent une seconde ligne soit 10 140 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%, soit 5 536 patients sans mutation tumorale EGFR ou ALK recevant une seconde ligne.

La population cible estimée de KEYTRUDA (pembrolizumab) est de 7 570 patients.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Sans objet.

## **011** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ (atezolizumab) en date du 11 janvier 2017.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 3 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)  <u>KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>17 juillet 2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p><b>29 juillet 2016 : extension d'indication (EI) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) <math>\geq</math> 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</b></p> <p>27 janvier 2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq</math> 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK</p> <p>2 mai 2017 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV</p> <p>24 août 2017 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>24 août 2017 modifiée le 6 juillet 2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) <math>\geq</math> 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18 janvier 2018).</p> <p>4 septembre 2018 : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. 4 septembre 2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq</math> 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 5 juin 2019).</p> <p>12 décembre 2018 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (avis de la CT du 26 juin 2019).</p>

	<p>11 mars 2019 : EI en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>26 août 2019 : en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>14 novembre 2019 : en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq</math> 1.</p> <p>L'AMM est associée à un PGR européen. Plusieurs études de suivi (PAES) sont en cours (cf. rubrique « 08.5. Programme d'études » de cet avis)</p>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<p>Liste I</p> <p>Médicament faisant l'objet d'une RTU - Traitement adjuvant des patients adultes atteint d'un mélanome de stade III après résection complète.</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) - Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
<b>Code ATC</b>	L01XC18