

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1**

Intérêt clinique important et progrès thérapeutique modéré par rapport à une bithérapie à base de sels de platine en 1^e ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique

L'essentiel

- KEYTRUDA a l'AMM en monothérapie dans le traitement de 1^e ligne des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 au seuil $\geq 50\%$, sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK.
- En monothérapie, sa supériorité a été démontrée par rapport à une bithérapie à base de sels de platine en termes de survie sans progression et de survie globale dans la population des patients dont l'expression tumorale de PD-L1 est $\geq 50\%$.
- Son profil de tolérance est meilleur que celui de la chimiothérapie à base de sels de platine.
- C'est un traitement de 1^e intention dans cette population.

Indications préexistantes*

KEYTRUDA a aussi l'AMM dans le traitement du mélanome métastatique, du CBNPC en 2^e ligne, du lymphome de Hodgkin classique et du carcinome urothélial (pour plus de précisions, cf. AMM)

Stratégie thérapeutique

- La stratégie thérapeutique du CBNPC métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires (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 du patients
- En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou d'ALK ou 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 1^e 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). Les protocoles sont les suivants :
 - patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 : cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, cisplatine-vinorelbine, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-nabpaclitaxel.
Chez les patients ayant un CBNPC de type épidermoïde et dont la tumeur exprime l'EGFR, l'association necitumumab-gemcitabine-cisplatine peut également être envisagée en 1^e ligne de traitement.
 - patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type non-épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 : cisplatine-pemetrexed, cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-nabpaclitaxel (+/- bévécizumab).
 - 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 : doublets à base de carboplatine ou l'une des chimiothérapies suivantes en monothérapie : gemcitabine, vinorelbine ou docétaxel.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

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

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

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

■ En cas de mutation de l'EGFR ou d'ALK ou un réarrangement ROS1, le traitement recommandé en 1^e 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;

- le 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, le pembrolizumab est recommandé en 1^e 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 ≥ 50%).

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

KEYTRUDA est un traitement de 1^e 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 (seuil ≥ 50%).

Données cliniques

■ Une étude ouverte 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 adultes atteints d'un CBNPC métastatique, dont les tumeurs expriment fortement le ligand PD-L1 (TPS ≥ 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.

■ 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 intermédiaire de la survie globale a pu être réalisée ; la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des 2 groupes (HR=0,60 IC95% [0,41 ; 0,89], p=0,005).

■ 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 effets indésirables de grades ≥ 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).

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KEYTRUDA est important.
- KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine dans son indication.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 mai 2017 (CT-15941)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »