

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

 **Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur par rapport au docétaxel en 2^e ligne de traitement dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique**

L'essentiel

- KEYTRUDA a l'AMM dans le traitement des 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.
- Une étude a montré un gain absolu en survie globale de 1,9 mois en faveur du pembrolizumab par rapport au docétaxel. Il n'y a pas de donnée robuste permettant de conclure sur l'efficacité entre les sous-groupes selon l'expression de PD-L1 (1-49% et $\geq 50\%$).
- C'est une option thérapeutique de 2^e ligne du CBNPC. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue.

Autres indications*

KEYTRUDA a aussi l'AMM dans le traitement du mélanome métastatique, du CBNPC métastatique en 1^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, 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.
 - En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement de ALK, chez les patients éligibles, il est recommandé de proposer une monothérapie de 2^e ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant
 - docetaxel tous les 21 jours ou hebdomadaire ;
 - pemetrexed, uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes ;
 - erlotinib ;
 - toute autre molécule après discussion en RCP.
- En 2^e ligne chez un patient traité initialement par ITK de l'EGFR, une chimiothérapie à base de sels de platine doit être utilisée et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.
- En cas de translocation ALK, un traitement par crizotinib est indiqué à partir de la 2^e ligne.
- Le nivolumab (OPDIVO), a modifié la stratégie thérapeutique du CBNPC de type épidermoïde en 2^e ligne de traitement et est devenu le traitement à privilégier par rapport aux thérapies citées ci-dessus, à ce stade de la maladie.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

KEYTRUDA est une option thérapeutique en 2^e ligne chez les adultes atteints d'un CBNPC et dont la tumeur exprime le PD-L1 ($\geq 1\%$). En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue.

Données cliniques

- Une étude ouverte 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 CBNPC au stade avancé (localement avancé ou métastatique) et prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients devaient exprimer PDL-1. Avant de recevoir le pembrolizumab, les patients présentant une mutation activatrice d'EGFR ou une translocation d'ALK devaient aussi avoir une progression de leur maladie sous un traitement autorisé pour ces mutations.
Au total, 1 034 patients ont été randomisés dont 344 dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg, 346 dans le bras pembrolizumab 10 mg/kg et 343 dans le bras docétaxel 75 mg/m².
L'AMM a validé le seul schéma posologique pour le pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines.
- Deux co-critères de jugement principaux ont été définis : survie globale et survie sans progression.
Dans la population globale de l'étude (taux d'expression du PD-L1 $\geq 1\%$), 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 taux d'expression du PD-L1 $\geq 50\%$, la médiane de survie globale a été de 14,9 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 8,2 mois dans le groupe docétaxel, soit un gain absolu de 6,7 mois en faveur du groupe pembrolizumab 2 mg/kg (HR=0,54 ; IC95% : [0,38 ; 0,77], p=0,00024).
Dans la population globale, il n'y a pas eu de différence entre les groupes en termes de survie sans progression (SSP).
Dans le sous-groupe ayant un taux d'expression du PD-L1 $\geq 50\%$, 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).
- Le protocole n'avait pas prévu d'évaluer comparativement la cohorte taux d'expression du PD-L1 1-49% à celle de $\geq 50\%$. Des incertitudes existent sur la relation entre l'effet du traitement en fonction de ces différents seuils.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KEYTRUDA est important.
- KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel 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-15634)
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 »