



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'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 ≥ 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 ≥ 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^{ère} 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^{ème} 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.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr