

Décision n°2024.0074/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 mars 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), reçue le 22 décembre 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 janvier 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 23 février 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 28 février 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 11 mars 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 13 mars 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence ».

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors que, parmi les patients souffrant d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), seulement 20 à 30% sont diagnostiqués à un stade précoce résécable, soit environ 10 000 patients par an. Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Même diagnostiqué à un stade précoce résécable, le cancer du poumon est un cancer agressif avec un taux de récurrence élevé. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients peut être altérée durablement.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine également peut être utilisée au même stade de la stratégie thérapeutique. En outre, TAGRISSO (osimertinib) en adjuvant est un traitement approprié dans la suite de la prise en charge en cas de

présence de la mutation EGFR. OPDIVO (nivolumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est utilisé en traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients. L'effet sur la survie globale est retardé ($p=0,004$), et apparaît seulement après plus de 12 à 18 mois de traitement, avec une différence moyenne de survie sur 5 ans de 4 mois seulement. Par ailleurs, l'effet bénéfique sur la survie sans événement semble surtout lié à une diminution de la survenue des progressions/récurrences alors que les décès sans progression/récurrence notamment de cause cardiovasculaire sont possiblement augmentés. Un excès de mortalité à court terme (12 premiers mois) est observé lors de la phase néoadjuvante dans le groupe traité par pembrolizumab par rapport au groupe placebo, et la iatrogénie constatée est majorée dans le groupe traité par KEYTRUDA (pembrolizumab) avec notamment plus d'arrêts de traitement, des effets indésirables graves et de grades ≥ 3 . Enfin, la pertinence d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul n'est pas connue. Le besoin médical est partiellement couvert dans l'indication revendiquée et le laboratoire ne mentionne aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 mars 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 13 mars 2024

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. La majorité des patients sont diagnostiqués à des stades localement avancés ou métastatiques et seulement 20 à 30% le sont à un stade précoce résécable. Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Même diagnostiqué à un stade précoce résécable, le cancer du poumon est un cancer agressif avec un taux de récurrence élevé.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine également peut être utilisée au même stade de la stratégie thérapeutique ;
- osimertinib en adjuvant est un traitement approprié dans la suite de la prise en charge en cas de présence de la mutation EGFR ;
- la Commission a émis un avis favorable à la prise en charge de OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés et que ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant.

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- l'effet sur la survie globale est retardé ($p=0,004$), apparaissant seulement après plus de 12 à 18 mois de traitement, avec un gain de survie moyenne sur 5 ans de 4 mois seulement ;
- l'effet bénéfique sur la survie sans événement semble surtout lié à une diminution de la survenue des progressions/récidives alors que les décès sans progression/récidive notamment de cause cardiovasculaire sont possiblement augmentés ;
- un excès de mortalité à court terme (12 premiers mois) est observé lors de la phase néoadjuvante dans le groupe traité par pembrolizumab par rapport au groupe placebo ;
- la iatrogénie est majorée avec notamment un plus grand nombre d'arrêts de traitement, et d'effets indésirables graves et de grades ≥ 3 dans le groupe traité par le pembrolizumab ;
- la pertinence d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul n'est pas connue ;
- le besoin médical est partiellement couvert dans l'indication revendiquée ;
- l'efficacité à long terme dans cette indication n'est pas connue ;
- le laboratoire ne mentionne aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.1.1 Étude KEYNOTE-671	9
3.2 Profil de tolérance	17
3.3 Modification du parcours de soins	19
3.4 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	22
5.2 Absence de traitement approprié	22
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	23
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
5.5 Recommandations	23
6. Annexe	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 11/03/2024) : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	pembrolizumab (code ATC : L01FF02) KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Laboratoire	MSD France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	KEYTRUDA ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Le 22 février 2024, le CHMP a accordé une extension d'indication similaire à l'indication sollicitée dans le cadre de la demande d'accès précoce, i.e. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence.
Conditions et statuts	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en hématologie, ou en cancérologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. [...] » La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. [...] » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Anticorps monoclonal humanisé (de type immunoglobuline G4 (IgG4)) dirigé contre le récepteur PD-1 (programmed cell death-1)
Mécanisme d'action	Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T. Le pembrolizumab potentialise les

	réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, par le blocage de la liaison de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une AMM a été octroyée le 16 octobre 2023 aux Etats Unis par la FDA dans une indication proche de celle évaluée pour cette demande : <i>“KEYTRUDA is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of patients with resectable (tumors ≥4 cm or node positive) NSCLC in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery.”</i>
Autres indications de l'AMM	KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans d'autres indications (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption: 13 mars 2024. – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15 - 25 %) et non épidermoïdes (75-85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules. En l'absence de traitement, la tumeur grossit et se propage à d'autres parties du poumon atteint, voire aux structures voisines de la zone où est située la tumeur. Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins afin d'atteindre d'autres organes¹.

Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base états-unienne SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2010 et 2018, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 5% pour les stades métastatiques (stade IV), de 30% pour les stades localement avancés (stade III), et de 60% pour les stades localisés (stades I-II)³.

Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁴.

¹ InCA - Développement du cancer du poumon. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Developpement-du-cancer>

² InCA – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes>

³ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.htm>

⁴ InCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 46 000 nouveaux cas par an en 2018). L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80%) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique du CBNPC dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic.

Aux stades localisés (stades I et II), une prise en charge chirurgicale d'emblée est recommandée chez les patients considérés comme éligibles (exérèse complète estimée possible, absence de contre-indication à la chirurgie d'exérèse)⁵. Cette chirurgie d'exérèse complète anatomique (lobectomie) comporte un curage ganglionnaire complet. La réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée de manière systématique mais peut cependant être proposée chez certains patients après avis d'une RCP. L'inclusion dans des essais thérapeutiques de chimiothérapie et/ou immunothérapie néoadjuvante est encouragée pour ces patients⁶.

Au stade localement avancé IIIA, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée, chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, ou radio-chimiothérapie suivie d'immunothérapie d'emblée⁶. Chez les patients médicalement opérables, une chimiothérapie néoadjuvante à base de platine (2 à 4 cycles) peut être proposée (doublet à base de carboplatine si contre-indication). Récemment l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'intégration de l'immunothérapie par nivolumab associée à la chimiothérapie par sels de platine en néoadjuvant pour les patients à haut risque de récurrence et dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ ⁷.

La proportion de patients qui présenteront une récurrence après traitement d'un stade localisé a été estimée entre 34% (stade IA) et 63% (stade IIIA), avec un impact négatif sur leur survie⁸.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce sont les traitements en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivis après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence.

Les médicaments disposant d'une AMM dans un périmètre superposable à celui revendiqué dans la demande d'accès précoce sont cités dans le Tableau 1 ci-dessous :

⁵ Vansteenkiste J et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014

⁶ Référentiel AURA – CBNPC 2022. Disponible en ligne : http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2022b_V2DEF.pdf

⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460521/fr/opdivo-nivolumab-cancer-bronchique-cbnpc

⁸ Consonni D et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst 2015

Tableau 1 : Traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre	Cancer du poumon non à petites cellules	Renouvellement inscription 16/03/2016	Important	-	Oui
Génériques de NAVELBINE Accord, Arrow, Pierre Fabre, Sandoz	Cancer du poumon non à petites cellules	NA	Important	V par rapport à NAVELBINE	Oui
Génériques du cisplatine Accord, Hikma, Kabi, Teva, Viatris	Cancers bronchiques	NA	Important	V par rapport au princeps	Oui
Génériques du carboplatine Accord, Arrow, Kabi, Medac, Hospira, Teva, Viatris	Carcinome du poumon à petites cellules	NA	Important	V par rapport au princeps	Oui

À noter que d'autres chimiothérapies (pémétréxed, paclitaxel et docetaxel) sont également recommandées dans le traitement néoadjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence mais ne disposent pas d'AMM.

– Remarques sur d'autres immunothérapies utilisées en situation néoadjuvante ou adjuvante

La Commission de la Transparence (CT) a octroyé un **SMR important** à **OPDIVO (nivolumab)** associé à la chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement **néoadjuvant** des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue. Ce périmètre de prise en charge est plus restreint que celui de l'AMM : « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ ». (Avis du 18 octobre 2023⁹).

⁹ Haute Autorité de Santé - OPDIVO (nivolumab) - CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules) (has-sante.fr)

La CT a émis un **avis défavorable** à l'autorisation d'accès précoce et au remboursement pour **TECENTRIQ (atezolizumab)** dans l'indication en monothérapie dans le traitement **adjuvant**, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un CBNPC avec un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (avis du 23 novembre 2022¹⁰ et du 14 décembre 2022¹¹).

KEYTRUDA (pembrolizumab) a l'AMM en monothérapie dans le traitement **adjuvant** des patients adultes atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine, mais à ce jour **le laboratoire n'a pas déposé de demande de prise en charge** dans cette indication.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans l'indication revendiquée. Néanmoins il existe un besoin médical important à disposer de médicaments efficaces, réduisant le risque de récurrence, améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le CBNPC à un stade avancé repose sur une étude (KEYNOTE-671) de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant par rapport à une chimiothérapie néoadjuvante, poursuivi par un placebo adjuvant après la chirurgie. Cette étude a été réalisée chez des patients adultes atteints de CBNPC résécable de stade II, IIIA ou IIIB (T3-4N2) naïfs de traitement.

Les résultats issus du rapport d'étude de l'analyse intermédiaire 1 (AI1) à la date du cut-off du 29 juillet 2022 correspondent à **l'analyse principale de la survie sans événement (co-critère de jugement principal), de la réponse pathologique majeure et de la réponse pathologique complète** ;

Les résultats issus du rapport d'étude de l'analyse intermédiaire 2 (AI2) à la date du cut-off du 10 juillet 2023 correspondent à **l'analyse principale de la survie globale (co-critère de jugement principal)**.

L'indication revendiquée pour l'accès précoce s'adresse à une population similaire à celle incluse dans KEYNOTE-671.

¹⁰ Haute Autorité de Santé - TECENTRIQ (atezolizumab) - Cancer du poumon (has-sante.fr)

¹¹ Haute Autorité de Santé - TECENTRIQ (atezolizumab) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (has-sante.fr)

3.1.1 Étude KEYNOTE-671

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, ayant comparé le pembrolizumab en association à une chimiothérapie néoadjuvante (cisplatine + gemcitabine ou cisplatine + pemetrexed) puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant versus la même chimiothérapie néoadjuvante, et un placebo comme traitement adjuvant après la chirurgie.

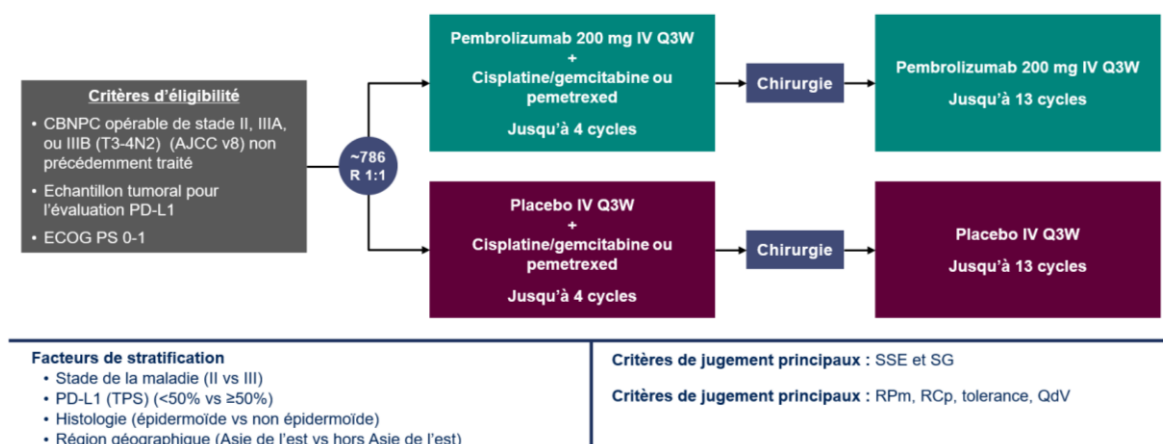
La randomisation (1 :1) était stratifiée selon les critères suivants :

- Stade de la maladie (II, III) ;
- Taux d'expression PD-L1 (TPS) (< 50%, ≥ 50%) ;
- Histologie (épidermoïde, non épidermoïde) ;
- Région géographique (Asie de l'Est, hors Asie de l'Est).

Cette étude est en cours.

	Date de cut-off	Date de gel de base pour l'extraction des données
AI1	29 juillet 2022	9 septembre 2022
AI2	10 juillet 2023	4 août 2023

Schéma de l'étude



ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; Q3W : toutes les trois semaines ; QdV : qualité de vie ; RCp : réponse complète pathologique ; Rpm : réponse pathologique majeure ; SG : survie globale ; SSE : survie sans événement ; TPS : score de proportion tumorale

Les patients devaient subir une résection chirurgicale potentiellement curative dans le cadre du traitement. À la suite de la chirurgie les patients ont eu une nouvelle évaluation par imagerie dans les 4 semaines avant le démarrage de la phase adjuvante, puis toutes les 16 semaines (+/- 14 jours) à partir de la date de randomisation la 1^{ère} année, puis toutes les 16 semaines (+/- 21 jours) la 2^e et 3^e année puis tous les 6 mois (+/- 28 jours) la 4^e et 5^e année.

Les patients ayant une progression confirmée de la maladie ou instaurant un nouveau traitement anticancéreux entraient dans la phase de suivi de la survie.

Les patients ayant arrêté le traitement pour des raisons autres que la progression/récidive de la maladie documentée étaient suivis par imagerie jusqu'à : progression/récidive de la maladie documentée par examen radiologique et/ou vérifiée par biopsie si cliniquement indiqué, retrait du consentement ou perte de vue du participant lors du suivi.

Les patients dont la tumeur était jugée non résécable lors de la chirurgie en raison d'une croissance dans le médiastin, de l'invasion dans les principales structures vasculaires ou de toute autre circonstance pour laquelle le chirurgien était incapable de retirer la tumeur ainsi que les patients qui développaient une maladie métastatique ne recevaient plus le traitement à l'étude et entraient dans la phase de suivi l'évaluation de la tolérance et de la survie.

Population de l'étude

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les 2 groupes de traitement avec un âge médian de 64 ans.

La majorité des patients était des hommes (70,6%), présentait une maladie de stade III (70,0%) et avait un statut ECOG de 0 (62,6%). L'histologie non épidermoïde a concerné un peu plus de la moitié de l'effectif (56,8%). Les taux d'expression PD-L1 TPS $\geq 50\%$ et $< 50\%$ étaient similaires entre les 2 groupes de traitement (Tableau 2).

Tableau 2 : Étude KEYNOTE-671 – Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Groupe pembrolizumab + chimio- thérapie/pembrolizumab (N=397)	Groupe placebo chimiothérapie/placebo (N=400)	Total (N=797)
Age, ans			
Moyenne (ET)	62,7 (8,5)	63,6 (8,1)	63,1 (8,3)
Médiane (min. - max.)	63,0 (26 – 83)	64,0 (35 – 81)	64,0 (26 – 83)
≥ 65 ans, n (%)	176 (44,3)	186 (46,5)	362 (45,4)
Sexe, n (%)			
Homme	279 (70,3)	284 (71,0)	563 (70,6)
Stade de la maladie, n (%)			
II	118 (29,7)	121 (30,3)	239 (30,0)
III	279 (70,3)	279 (69,8)	558 (70,0)
Niveau d'expression PD-L1, n (%)			
TPS $\geq 50\%$	132 (33,2)	134 (33,5)	266 (33,4)
TPS $< 50\%$	265 (66,8)	266 (66,5)	531 (66,6)
TPS = 1-49%	127 (32,0)	115 (28,8)	242 (30,4)
TPS $\geq 1\%$	259 (65,2)	249 (62,3)	508 (63,7)
TPS $< 1\%$	138 (34,8)	151 (37,8)	289 (36,3)
Statut tabagique, n (%)			
Non-fumeur	54 (13,6)	47 (11,8)	101 (12,7)
Ancien fumeur	247 (62,2)	250 (62,5)	497 (62,4)
Fumeur actuel	96 (24,2)	103 (25,8)	199 (25,0)
Statut ECOG, n (%)			

0	253 (63,7)	246 (61,5)	499 (62,6)
1	144 (36,3)	154 (38,5)	298 (37,4)
Histologie, n (%)			
Épidermoïde	171 (43,1)	173 (43,3)	344 (43,2)
Non épidermoïde	226 (56,9)	227 (56,8)	453 (56,8)
Statut de mutation activatrice de l'EGFR, n (%)			
Oui	14 (3,5)	19 (4,8)	33 (4,1)
Non	111 (28,0)	124 (31,0)	235 (29,5)
Inconnu/manquante	272 (68,5)	257 (64,3)	529 (66,4)
Statut de translocation ALK, n (%)			
Oui	12 (3,0)	9 (2,3)	21 (2,6)
Non	104 (26,2)	132 (33,0)	236 (29,6)
Inconnu/manquante	281 (70,8)	259 (64,8)	540 (67,8)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; EGFR : epidermal growth factor receptor ; ET : écart-type ; ITT : intent-to-treat ; PD-L1 : anti-programmed death-ligand 1 ; TPS : score de progression tumorale.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

Groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab

- Pembrolizumab, 200mg, en IV, toutes les 3 semaines, à J1 de chaque cycle, en traitement néoadjuvant (jusqu'à 4 cycles), suivi d'une chirurgie et d'un traitement adjuvant (jusqu'à 13 cycles) ;
- Doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, en IV, toutes les 3 semaines, en traitement néoadjuvant (jusqu'à 4 cycles) :
 - Cisplatine : à J1 de chaque cycle ;
 - Gemcitabine (si tumeur épidermoïde) : à J1 et J8 de chaque cycle ;
 - Pemetrexed (si tumeur non épidermoïde) : à J1 de chaque cycle.

Groupe placebo + chimiothérapie/placebo

- Placebo, en IV, toutes les 3 semaines, à J1 de chaque cycle, en traitement néoadjuvant (jusqu'à 4 cycles), suivi d'une chirurgie et d'un traitement adjuvant (jusqu'à 13 cycles) ;
- Doublet de chimiothérapie à base de sels de platine en IV, toutes les 3 semaines, en traitement néoadjuvant (jusqu'à 4 cycles) :
 - Cisplatine : à J1 de chaque cycle ;
 - Gemcitabine (si tumeur épidermoïde) : à J1 et J8 de chaque cycle ;
 - Pemetrexed (si tumeur non épidermoïde) : à J1 de chaque cycle.

Une radiothérapie post-opératoire pouvait être administrée en cas de maladie résiduelle microscopique ou macroscopique persistante. La radiothérapie n'était pas autorisée chez les patients avec une maladie N2 complètement réséquée en l'absence de propagation extra capsulaire. Les patients devaient recevoir une radiothérapie avant de poursuivre la phase adjuvante s'ils n'avaient pas été opérés en raison d'un refus, d'une décision médicale, d'une maladie ou pour toute autre raison que la progression locale ou une maladie métastatique.

Durée du traitement et motifs d'arrêt

La durée totale du traitement (pembrolizumab ou placebo, et chimiothérapie) était limitée à 4 cycles durant la période de traitement néoadjuvant et jusqu'à 13 cycles (pembrolizumab ou placebo) durant la période de traitement adjuvant.

Les patients ayant reçu moins de 4 cycles de traitement néoadjuvant pouvaient rester dans l'étude, et être traités par chirurgie 4 à 8 semaines après la dernière dose de traitement néoadjuvant puis recevoir un traitement adjuvant.

Les traitements étaient administrés jusqu'à progression ou récurrence de la maladie, la survenue d'un événement indésirable inacceptable, d'une maladie intercurrente autre qu'un cancer et nécessitant l'interruption du traitement de l'étude, au retrait de l'étude à la décision du patient ou de l'investigateur, à la survenue d'une grossesse, à la non-adhérence aux traitements ou aux procédures de l'étude ou à l'issue des 17 cycles de pembrolizumab/placebo.

Aucun cross-over n'était autorisé.

Environ 30% des patients dans chaque groupe ont arrêté le traitement adjuvant. Les principales raisons d'arrêt étaient identiques à celles de la phase néoadjuvante à savoir les EI dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (12,8%) et la progression de la maladie dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (21,3%).

On note les différences suivantes entre les groupes :

- Au cours de la phase de traitement néoadjuvant, 54 (13,6%) patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et 64 (16,0%) patients du groupe placebo + chimiothérapie/placebo avaient arrêté tous les traitements de l'étude. La principale raison d'arrêt était les EI dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (6,1%) et la progression de la maladie dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (6,5%).
- Parmi les patients randomisés, 325 patients (81,9%) du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et 317 (79,3%) du groupe placebo + chimiothérapie/placebo ont subi une chirurgie au cours de l'étude. Parmi ces patients, 5 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (1,5%) et 15 dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (4,7%) ont été finalement considérés non résécables au cours de l'intervention

Critères de jugement principaux

Survie sans événement (SSE) évaluée par biopsie selon les critères RECIST 1.1 et définie comme le délai entre la randomisation et la 1^{ère} survenue d'un des événements suivants :

- Progression radiographique de la maladie (pour les patients qui n'ont pas eu de chirurgie, ou les patients avec une maladie résiduelle macroscopique après une résection incomplète)
- Progression locale (tumeur primitive ou nodules lymphatiques régionaux) empêchant la chirurgie définitive ;
- Incapacité à réséquer la tumeur ;
- Récurrence locale ou métastatique (pour les patients sans maladie après chirurgie ou avec des marges positives microscopiques) ;
- Décès quelle qu'en soit la cause.

Les événements sont évalués par les investigateurs. Les censures interviennent au dernier suivi sans événement OU en cas de changement de traitement (analyse principale) voire après 2 visites manquantes.

Survie Globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et la survenue du décès du patient quelle qu'en soit la cause.

Critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha

- **Taux de réponse pathologique majeure (RPm)** évalué par examen en aveugle du pathologiste du laboratoire central à la suite du traitement par chimiothérapie néoadjuvante + pembrolizumab/placebo et défini comme la proportion de patients présentant ≤10% de cellules tumorales viables au sein de la tumeur primaire réséquée et des ganglions lymphatiques réséqués ;
- **Taux de réponse pathologique complète (RCp)** évalué par examen en aveugle du pathologiste du laboratoire central à la suite du traitement par chimiothérapie néoadjuvante + pembrolizumab/placebo et défini comme la proportion de patients présentant une absence de cancer invasif résiduel sur des coupes de l'échantillon pulmonaire réséqué et des ganglions lymphatiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (ypT0/Tis ypN0)

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur les critères de jugement principaux

➔ **Survie sans événement**

À la date du cut-off du 29 juillet 2022, 139 événements de SSE ont été rapportés dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et 205 dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (Cf. Tableau 3).

La supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab par rapport au placebo + chimiothérapie/placebo a été démontrée en termes de SSE avec une réduction du risque d'événements (progression/récidive, incapacité à réséquer la tumeur, ou décès) de 42% (HR = 0,58 , IC95% [0,46 ; 0,72], p<0,00001).

La médiane de SSE n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et a été de 17,0 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

Tableau 3 : Étude KEYNOTE-671 – Analyse de la survie sans événement (Population ITT)

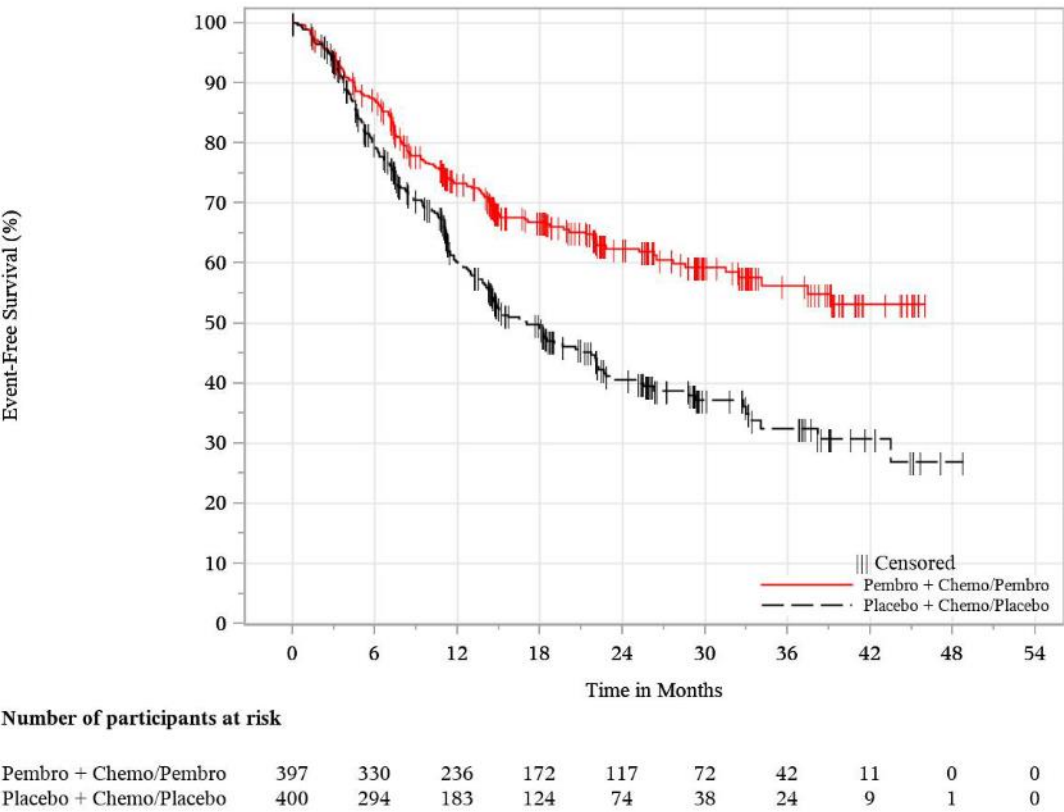
	Groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (N=397)	Groupe placebo + chimiothérapie/placebo (N=400)
SSE, mois		
Nombre d'événements	139 (35,0)	205 (51,3)
Nombre de censures	258 (65,0)	195 (48,8)
Médiane ^a (IC à 95%)	Non atteinte (34,1 ; Non atteint)	17,0 (14,3 ; 22.0)
HR (IC à 95%) ^b	0,58 (0,46 ; 0,72)	
P ^c	<0,00001	
Type d'événement		
Progression/récidive	94 (23,7)	155 (38,8)
Progression locale empêchant la chirurgie	0 (0,0)	6 (1,5)
Incapacité à réséquer la tumeur	5 (1,3)	15 (3,8)
Décès	40 (10,1)	29 (7,3)

a Selon la méthode de Kaplan-Meier pour les données censurées.
 b Selon un modèle de régression de Cox avec le traitement comme covariable stratifiée par stade (II ou III), TPS ($\geq 50\%$ ou $< 50\%$), histologie (épidermoïde ou non-épidermoïde) et région (Asie de l'Est ou autres).
 c p unilatéral selon le test de log-rank stratifié par stade (II ou III), TPS ($\geq 50\%$ ou $< 50\%$), histologie (épidermoïde ou non-épidermoïde) et région (Asie de l'Est ou autres).
 IC : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; ITT : intent-to-treat ; TPS : score de progression tumorale

Concernant la répartition des différents événements, on note un nombre plus important de progres-
 sions et récives de la maladie dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (n=155, soit 38,8%)
 que dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (n=93, soit 23,7%) mais **une**
surmortalité dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab : 40 décès versus
29, soit respectivement 29% versus 14% des événements observés.

L'analyse selon la méthode de Kaplan Meier a montré des courbes se séparant à partir du 5^e mois en
 faveur du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (Figure 1).

Figure 1 : Étude KEYNOTE-671 – Représentation Kaplan Meier des courbes de SSE (Population ITT)



Il est noté de **nombreuses censures précoces** (malgré un suivi attendu minimal de 6 mois).
 Les analyses de sensibilité sur la SSE ont suggéré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale.

➔ **Survie globale**

À la date du cut-off de l'AI2 (10 juillet 2023), 110 décès ont été rapportés dans le groupe pembro-
 lizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et 144 dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (Cf.
 Tableau 4).

La supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab a été démontrée concernant la survie globale avec une réduction du risque de décès de 28 % par rapport au placebo + chimiothérapie/placebo (HR = 0,72 (IC95% : [0,56 ; 0,93], p = 0,00517 < au seuil prédéfini 0,005426).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et a été de 52,4 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

Tableau 4 : Étude KEYNOTE-671 – Analyse de la survie globale (Population ITT)

	Groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (N=397)	Groupe placebo + chimiothérapie/placebo (N=400)
SG, mois		
Nombre d'événements	110 (27,7)	144 (36,0)
Nombre de censures	287 (72,3)	256 (64,0)
Médiane ^a (IC à 95%)	Non atteint (non atteint ; non atteint)	52,4 (45,7 ; non atteint)
HR (IC à 95%) ^b	0,72 (0,56 ; 0,93)	
P ^c	0,00517	

a Selon la méthode de Kaplan-Meier pour les données censurées.

b Selon un modèle de régression de Cox avec le traitement comme covariable stratifié par stade (II ou III), TPS (≥50% ou <50%), histologie (épidermoïde ou non-épidermoïde) et région (Asie de l'Est ou autres). Les facteurs de stratification « Région » et « Histologie » ont été réduits pour le stade II TPS ≥50%.

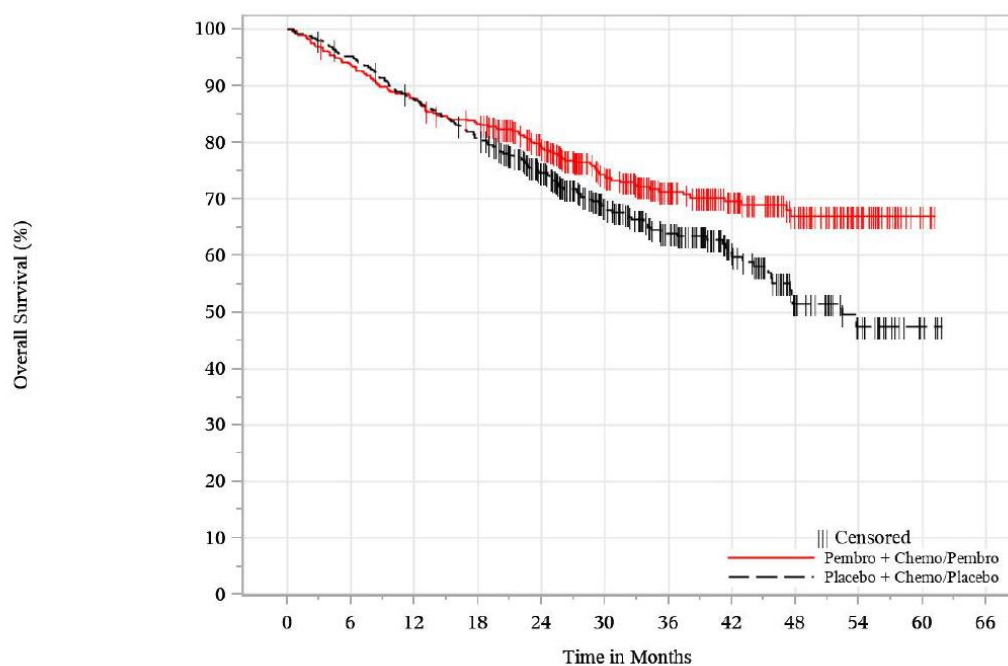
c p unilatéral selon le test de log-rank stratifié par stade (II ou III), TPS (≥50% ou <50%), histologie (épidermoïde ou non-épidermoïde) et région (Asie de l'Est ou autres).

L'évolution de la survie globale montre une évolution positive en faveur du groupe traité seulement à partir de 12 mois (Cf. Tableau 5), avec une violation démontrée de l'hypothèse des risques proportionnels ; p= 0,004). Une estimation de la différence de survie moyenne à 5 ans montre un gain de 4,15 mois (IC95% [1,05-7,26]) en faveur du groupe pembrolizumab. Durant les 12 premiers mois, on observe une sur-mortalité. On ne dispose pas des causes de tous les décès dans chaque groupe.

Tableau 5 : Étude KEYNOTE-671 – Évolution du taux de survie globale (Population ITT)

	Groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (N=397)	Groupe placebo + chimiothérapie/placebo (N=400)
Taux de survie globale, % (IC95%)		
6 mois	93,7 (90,8 ; 95,7)	95,2 (92,6 ; 96,9)
12 mois	87,6 (84,0 ; 90,5)	87,7 (84,0 ; 90,5)
18 mois	83,3 (79,3 ; 86,7)	80,9 (76,6 ; 84,4)
24 mois	79,0 (74,6 ; 82,7)	74,7 (70,1 ; 78,7)
30 mois	74,1 (69,2 ; 78,3)	68,4 (63,4 ; 73,0)
36 mois	71,3 (66,2 ; 75,8)	64,0 (58,5 ; 68,9)
42 mois	69,6 (64,3 ; 74,3)	60,5 (54,5 ; 66,0)
48 mois	67,1 (61,1 ; 72,3)	51,5 (43,9 ; 58,6)

L'analyse selon la méthode de Kaplan Meier montre des courbes se séparant en faveur du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab à partir du 12^e mois (Cf. Figure 2).



Number of participants at risk

Pembro + Chemo/Pembro	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Placebo + Chemo/Placebo	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Figure 2 : Étude KEYNOTE-671 – Représentation Kaplan Meier des courbes de SG (Population ITT)

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole sur la SG ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale mais sans tests d'interaction.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

➔ Réponse pathologique majeure (RPM)

A la date du cut-off du 29 juillet 2023, la supériorité de pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab a été démontrée avec un taux de RPM de 30,2% versus 11,0% dans le groupe placebo/chimiothérapie + placebo, soit une différence statistiquement significative de 19,2 points en faveur du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (IC 95% [13,9 ; 24,7], $p < 0,00001$)

➔ Réponse pathologique complète (RPC)

A la date du cut-off du 29 juillet 2023, la supériorité de pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab a été démontrée avec un taux de RPC de 18,1% versus 4,0% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo soit une différence de 14,2 points en faveur du pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (IC 95% [10,1 ; 18,7], $p < 0,00001$).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2 Profil de tolérance

Les données de tolérance de l'étude KEYNOTE-671 sont celles réalisées lors de la deuxième analyse intermédiaire (cut-off du 10 juillet 2023). La population de tolérance était constituée de 396 patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et de 399 patients du groupe placebo + chimiothérapie/placebo et correspondait à la population APaT définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement expérimental.

Exposition aux traitements

A la date du cut-off du 10 juillet 2023, la durée médiane d'exposition aux traitements de l'étude était de 375,5 jours (min-max : 1,0 – 728) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et de 337 jours (min-max : 1,0 – 644) dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

La durée médiane d'exposition aux traitements de l'étude était de 106 jours dans les 2 groupes lors de la phase néoadjuvante/chirurgie et de 253 jours lors de la phase adjuvante.

Tolérance générale

La proportion de patients a été généralement comparable entre les deux groupes de traitement sur les critères suivants :

- au moins un événement indésirable (EI) : 99,5% dans groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab versus 98,7% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo ;
- un EI lié au traitement : 96,7% versus 95,5% respectivement ;
- un EI grave lié au traitement : 18,4% versus 14,5% respectivement.

En revanche la proportion de patients était plus importante dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab que dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo sur les événements suivants :

- un EI de grade ≥ 3 : 64,9% versus 53,4% respectivement ;
- un EI de grade 3-5 lié au traitement : 45,2% versus 37,8% respectivement ;
- décès : 6,6% versus 3,8% respectivement.

Les EI ayant conduit à l'arrêt d'un traitement étaient plus nombreux dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab 25,8% et de 17,5% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

Au cours de la phase de traitement néoadjuvant/chirurgie, l'incidence globale des EI de chaque catégorie a été similaire entre les 2 groupes de traitement, à l'exception des EI de grades ≥ 3 pour lesquels l'incidence globale était supérieure dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (59,6%) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie/placebo (50,4%).

Un plus grand nombre de patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab a rapporté au moins un EI considéré comme étant lié au traitement de l'étude (56,6%) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie/placebo (34,1%) durant la phase adjuvante.

Événements indésirables (EI) tous grades confondus

La nature et l'incidence des EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 40\%$ des patients) ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants (Tableau 6 en annexe) :

- dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab : nausées (57,8%), neutropénie (43,9%) et anémie (42,7%) ;
- dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo : nausées (53,4%), neutropénie (42,6%) et anémie (41,6%).

Les EI (incidence $\geq 10\%$) avec une plus grande différence de risque pour le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab étaient les suivants : hypothyroïdie (respectivement 10,9% versus 1,5%) , éruption cutanée (17,4% versus 8,5%), fatigue (31,6% versus 25,3%), insomnie (12,9% versus 6,5%), dyspnée (18,4% versus 13,0%), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (14,9% versus 10,3%), prurit (13,4% versus 8,8%), pyrexie (12,6% versus 8,0%) et œdème périphérique (10,1% versus 6,0%). Ces événements étaient majoritairement de grade 1 ou 2.

Les patients ayant reçu du pembrolizumab durant la phase de traitement adjuvant ont présenté un profil de tolérance cohérent avec le profil connu du pembrolizumab en monothérapie.

Événements indésirables de grades ≥ 3

L'incidence globale des EI de grades ≥ 3 a été de 64,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et de 53,4% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo :

- Durant la phase néoadjuvante/chirurgie, l'incidence a été de 59,6% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et de 50,4% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo
- Durant la phase adjuvante, l'incidence a été de 21,7% et de 13,9% respectivement.

L'incidence des EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans les groupes pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et placebo + chimiothérapie/placebo était comparable entre les 2 groupes dont les plus fréquents étaient : neutropénie (respectivement 21,7% versus 19,8%), anémie (9,8% et 7,0%), leucopénie (5,8% et 5,5%), thrombocytopénie (5,3% et 6,0%), pneumonie (4,8% et 4,3%).

L'incidence globale des EI de grades ≥ 3 considérés comme étant liés au traitement a été supérieure dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab que dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (respectivement 45,2% et 37,8%). Durant la phase néoadjuvante/chirurgie l'incidence EI de grades ≥ 3 considérés comme étant liés au traitement a été de 40,7% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et de 36,8% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

Événements indésirables graves (EIG)

Les EIG rapportés chez les patients traités par pembrolizumab + chimiothérapie étaient généralement cohérents avec les profils de tolérance connus du pembrolizumab en monothérapie et des différents composants de la chimiothérapie.

L'incidence globale des EIG a été comparable entre les deux groupes pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et placebo + chimiothérapie/placebo (respectivement 41,7% et 33,3%) et durant la phase néoadjuvante/chirurgie (33,8% versus 29,1% respectivement) et adjuvante (15,5% versus 10,5% respectivement).

Les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 2\%$) dans chacun des groupes ont été les suivants :

- Dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab : pneumonie (5,3%), embolie pulmonaire (2,3%), anémie (2,0%) et pyrexie (2,0%) ;
- Dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo : pneumonie (4,8%) et embolie pulmonaire (2,3%) et diminution du taux de plaquettes (2,5%) ;

L'incidence globale des EIG considérés comme étant liés au traitement a été similaire dans les deux groupes pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et placebo + chimiothérapie/placebo (respectivement 18,4% et 14,5%) et durant les phases néoadjuvante/chirurgie (14,1% versus 13,0%) et adjuvante (6,6% versus 3,0% respectivement).

Évènements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

L'incidence globale des EI ayant conduit à l'arrêt d'un des traitements de l'étude a été de 25,8% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab versus 17,5% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

Au total, 19,4% des patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et 13,3% des patients du groupe placebo + chimiothérapie/placebo ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement ayant conduit à l'arrêt d'un des traitements de l'étude.

Décès

Le nombre de décès liés aux EI était de 26 (6,6%) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab versus 15 (3,8%) dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo. Parmi ces décès, 4 ont eu lieu au cours de la phase adjuvante dans chaque groupe, les autres durant la phase pré ou per-opératoire.

Au total, 4 décès (1,0%) ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (fibrillation auriculaire, maladie pulmonaire d'origine immunologique, pneumonie et mort cardiaque subite) dont 1 au cours de la phase adjuvante et 3 (0,8%) dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (pneumonie, syndrome coronarien aigu et hémorragie pulmonaire).

Évènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

L'incidence globale des EIIP a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (26,0%) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie/placebo (9,0%).

Les EIIP les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab ont été les suivants : hypothyroïdie (10,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab versus 1,5% dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo), pneumopathie (respectivement 6,1% versus 1,8%) et hyperthyroïdie (respectivement 5,1% versus 2,0%).

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.4 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée

4. Discussion

L'efficacité et la tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-671, étude de phase III, randomisée, comparative, en double-aveugle, chez des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable de stade II, IIIA ou IIIB (T3-4N2).

Au total, 797 patients ont été randomisés selon un ratio (1:1) :

- 397 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab ;
- 400 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

Elle a montré une différence statistiquement significative sur les deux co-critères de jugement principaux :

- survie sans événement (SSE), évaluée par l'investigateur lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire considérée comme l'analyse principale de SSE (avec un suivi médian de 21,4 mois), par rapport au groupe placebo + chimiothérapie/placebo (HR = 0,58 ; IC 95% : [0,46 ; 0,72], $p < 0,00001$). Ceci correspond à une réduction de 42% du risque d'événement (progression/rechute, incapacité à réséquer la tumeur ou décès). Parmi les événements, ce résultat est porté essentiellement par la diminution des progression/rechutes (249/344 soit 72% des événements) mais non les décès comme premier événement (respectivement 40 versus 29 décès)). Par ailleurs, on note de nombreuses censures, y compris dans les 6 premiers mois.
- survie globale (SG), lors de l'analyse intermédiaire 2 considérée comme l'analyse principale de la SG (avec un suivi médian de 29,8 mois), avec une diminution du risque de décès, quelle que soit la cause, de 28% par rapport au groupe placebo + chimiothérapie/placebo (HR = 0,72 ([IC]95% : [0,56 ; 0,93], $p = 0,00517 < 0,005426$). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab et a été de 52,4 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo.

La différence observée sur ces 2 co-critères est pertinente cliniquement.

On note également une amélioration montrée dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie + pembrolizumab (par rapport au groupe placebo + chimiothérapie/placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

- Réponse pathologique majeure (RPM) de 30,2% vs 11,0% respectivement soit une différence de 19,2 points (IC 95% [13,9 ; 24,7], $p < 0,00001$).
- Réponse complète pathologique (RCp) de 18,1% vs 4,0% respectivement soit une différence de 14,2 points (IC 95% [10,1 ; 18,7], $p < 0,00001$).

Compte tenu du caractère exploratoire des analyses sur la qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Le traitement par pembrolizumab ne semble pas avoir compromis la capacité du patient à subir une intervention chirurgicale ni augmenté les complications chirurgicales. Probablement du fait de l'arrêt de la chimiothérapie et de la récupération post-chirurgie des patients, un nombre plus faible d'EI a été observé en phase adjuvante dans les 2 groupes.

Un surcroît de toxicité a été observé dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab par rapport au placebo + chimiothérapie/placebo notamment sur :

- les EI de grades 3-5 lié au traitement : 45,2% versus 37,8% respectivement ;
- les EI graves liés au traitement : 18,4% versus 14,5% respectivement ;
- les EI de grades 3-5 : 64,9% versus 53,4% respectivement ;
- les EI ayant conduit à l'arrêt d'un traitement : 25,8% versus 17,5% respectivement.

Au total, KEYTRUDA (pembrolizumab) a démontré sa supériorité par rapport à placebo dans une étude randomisée, en double aveugle chez 797 patients adultes atteints d'un CBNPC résécable de stade II, IIIA ou IIIB (T3-4N2) sur les critères suivants :

- survie globale (SG) avec une réduction de 28% du risque de décès, quelle qu'en soit la cause (HR = 0,72 ; IC 95% : [0,56 ; 0,93], $p = 0,00517$) ;
- survie sans événement (SSE) avec une réduction de 42% du risque d'événement (progression/rechute, incapacité à réséquer la tumeur ou décès), (HR = 0,58 ; IC 95% [0,46 ; 0,72], $p < 0,00001$) ;
- réponse pathologique majeure (R_{Pm}) avec une différence de 19,2 points entre les 2 groupes (IC 95% [13,9 ; 24,7], $p < 0,00001$) ;
- réponse complète pathologique (R_{Cp}) avec une différence de 14,2 points entre les 2 groupes (IC 95% [10,1 ; 18,7], $p < 0,00001$).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'effet bénéfique sur la survie sans événement semble surtout lié à une diminution de la survenue de progressions/récidives, alors que les décès sont numériquement augmentés lors des 6 premiers mois ; on ne dispose pas du détail de l'effet sur chaque composante du critère (notamment les incidences cumulées), ainsi que le détail observé des causes de censures précoces ;
- l'effet bénéfique sur la survie globale a été quantifié par un HR à 0,72, du même ordre que celui attendu de 0,70, avec une médiane de survie dans le groupe contrôle prolongée par rapport à la valeur attendue (52,4 mois versus 34 mois) ; l'effet sur la survie globale apparaît retardé après 12 mois ($p = 0,004$) ;
- l'intérêt d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul puis résection n'est pas connu alors que KEYTRUDA (pembrolizumab) a l'AMM en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine (indication non évaluée par la CT) et n'a pas démontré de gain en survie globale dans ce contexte ;
- la tolérance du produit et notamment la proportion de patients avec un arrêt de traitement, avec des EI graves et de grades ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe traité par le pembrolizumab ;
- l'efficacité à long terme dans cette indication n'est pas connue.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact supplémentaire sur la survie globale est démontré mais avec un surcroît de mortalité lors de la phase néoadjuvante. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. La majorité des patients sont diagnostiqués à des stades localement avancés ou métastatiques et seulement 20 à 30% le sont à un stade précoce résécable. Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Même diagnostiqué à un stade précoce résécable, le cancer du poumon est un cancer agressif avec un taux de récurrence élevé (60% pour les stades II et III¹²) et dont le pronostic est péjoratif puisque que 21% (IIA) à 56% (IIIB) des patients décèdent dans les 2 ans suivant le diagnostic¹³.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- Chez les patients atteints d'un CBNPC résécable de stade II :
 - une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pendant 4 cycles sont recommandées ;
 - une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine (2 - 4 cycles) peut également être envisagée chez certains patients après avis d'une RCP.
- Chez les patients atteints d'un CBNPC résécable de stade III, deux stratégies thérapeutiques peuvent être proposées (à discuter en RCP) :
 - chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pendant 4 cycles ;
 - chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine (2-4 cycles) puis chirurgie.

En cas d'exérèse incomplète ou incertaine une radiothérapie post-opératoire doit être discutée en RCP.

La suite de la prise en charge dépend du statut EGFR (en cas de présence de la mutation EGFR, administration en adjuvant d'osimertinib).

De plus, **OPDIVO (nivolumab)** peut être utilisé en association à la chimiothérapie à base de sels de platine dans le **traitement néoadjuvant** des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue. Ce périmètre de prise en charge est plus restreint que celui de l'AMM : « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % ». (Avis du 18 octobre 2023¹⁴).

¹² Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6)

¹³ Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(7):1109-21.

¹⁴ [Haute Autorité de Santé - OPDIVO \(nivolumab\) - CBNPC \(cancer bronchique non à petites cellules\) \(has-sante.fr\)](#)

Par ailleurs, le traitement par pembrolizumab (KEYTRUDA) en adjuvant seul n'a pas démontré de gain en survie globale dans ce contexte.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés et que ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- l'effet sur la survie globale est retardé ($p=0,004$), apparaissant seulement après plus de 12 à 18 mois de traitement, avec un gain de survie moyenne sur 5 ans de 4 mois seulement ;
- l'effet bénéfique sur la survie sans événement semble surtout lié à une diminution de la survie des progressions/récidives alors que les décès sans progression/récidive notamment de cause cardiovasculaire sont possiblement augmentés ;
- un excès de mortalité à court terme (12 premiers mois) est observé lors de la phase néoadjuvante dans le groupe traité par pembrolizumab par rapport au groupe placebo ;
- la iatrogénie majorée avec notamment plus de patients avec un arrêt de traitement, des EI graves et de grades ≥ 3 dans le groupe traité par le pembrolizumab ;
- la pertinence d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul n'est pas connue ;
- le besoin médical est partiellement couvert dans l'indication revendiquée ;
- l'efficacité à long terme dans cette indication n'est pas connue ;
- le laboratoire ne mentionne aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication «KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence.».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexe

Tableau 6 : Étude KEYNOTE-671 – EI (incidence ≥10%) par incidence décroissante (population APaT)

EI, n (%) Termes MedDRA	Groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (N=396)	Groupe placebo + chimiothérapie/pla- cebo (N=399)
Patients présentant au moins un EI	394 (99,5)	394 (98,7)
Nausées	229 (57,8)	213 (53,4)
Neutropénie	174 (43,9)	170 (42,6)
Anémie	169 (42,7)	166 (41,6)
Constipation	155 (39,1)	146 (36,6)
Fatigue	125 (31,6)	101 (25,3)
Diminution de l'appétit	115 (29,0)	102 (25,6)
Leucopénie	112 (28,3)	102 (25,6)
Vomissements	83 (21,0)	69 (17,3)
Diarrhées	79 (19,9)	75 (18,8)
Diminution du taux de plaquettes	76 (19,2)	77 (19,3)
Toux	74 (18,7)	60 (15,0)
Dyspnée	73 (18,4)	52 (13,0)
Augmentation de la créatininémie	69 (17,4)	60 (15,0)
Éruption cutanée	69 (17,4)	34 (8,5)
Douleur procédurale	61 (15,4)	59 (14,8)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	59 (14,9)	41 (10,3)
Asthénie	58 (14,6)	65 (16,3)
Prurit	53 (13,4)	35 (8,8)
Vertiges	51 (12,9)	45 (11,3)
Insomnies	51 (12,9)	26 (6,5)
Pyrexie	50 (12,6)	32 (8,0)
Hypomagnésémie	49 (12,4)	41 (10,3)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	47 (11,9)	33 (8,3)
Douleur thoracique	47 (11,9)	33 (8,3)
Alopécie	45 (11,4)	41 (10,3)
Céphalées	43 (10,9)	42 (10,5)
Hypothyroïdie	43 (10,9)	6 (1,5)
Hyponatrémie	41 (10,4)	36 (9,0)
Stomatite	41 (10,4)	37 (9,3)
Œdème périphérique	40 (10,1)	24 (6,0)
Hypokaliémie	31 (7,8)	40 (10,0)
Hyperglycémie	29 (7,3)	42 (10,5)

KEYTRUDA 25 mg/ml, 13 mars 2024
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr