



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
21 février 2018

*Date d'examen par la Commission : 10 janvier 2018*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 24 janvier 2018  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 21 février 2018.*

***pembrolizumab***

### **KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

### **KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

Laboratoire MSD FRANCE

|                      |                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC             | L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)                                                                                                                                                                           |
| Motif de l'examen    | Extension d'indication                                                                                                                                                                                                    |
| Liste concernée      | Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                              |
| Indication concernée | « KEYTRUDA 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. » |

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                                   | Important.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ASMR                                  | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (gain absolu de 2,9 mois),</li> <li>- l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans cette étude réalisée en ouvert,</li> <li>- le risque plus élevé de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie observé dans cette étude,</li> </ul> <p>la Commission considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ISP                                   | Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité KEYTRUDA dans cette indication.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne).</p> <p>Cependant le risque plus élevé de décès précoce (dans les deux premiers mois de traitement) en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en compte pour la prescription de KEYTRUDA.</p> <p>Il est rappelé que la présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours) ont été identifiés, à ce jour, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Recommandations                       | <p>La Commission souligne que KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne), en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce en comparaison à la chimiothérapie.</p> <p>La Commission recommande la mise en place d'un registre des patients traités par KEYTRUDA dans cette indication afin de surveiller et de documenter les facteurs pronostiques et prédictifs de la mortalité précoce observée en deuxième ligne de traitement et plus.</p> <p>La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Si une étude existante permet de répondre à un ou plusieurs de ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.</p> <p>La Commission recommande également la mise en commun des données individuelles de tous les patients traités par anticorps anti PD-1/PD-L1 afin d'identifier les facteurs prédictifs de réponse et le cas échéant les facteurs pronostiques et prédictifs de mortalité précoce.</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------|-----|-------------------------|------|--------------------------------|-------|-----------------------|---------|---------------|
| AMM                                                              | <p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) <math>\geq 1</math> %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</p> <p>27/01/2017 : 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 TPS <math>\geq 50</math> %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>02/05/2017 : extension d'indication 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><b>24/08/2017 : extension d'indication 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 (indication faisant l'objet du présent avis) et dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine (remboursement non sollicité dans cette indication).</b></p> <p>PGR européen</p> |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |
| Classification ATC                                               | <p>2017</p> <table> <tr> <td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr> <tr> <td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr> <tr> <td>L01XC18</td><td>pembrolizumab</td></tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | L | Antinéoplasiques et immunomodulateurs | L01 | Agents antinéoplasiques | L01X | Autres agents antinéoplasiques | L01XC | Anticorps monoclonaux | L01XC18 | pembrolizumab |
| L                                                                | Antinéoplasiques et immunomodulateurs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |
| L01                                                              | Agents antinéoplasiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |
| L01X                                                             | Autres agents antinéoplasiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |
| L01XC                                                            | Anticorps monoclonaux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |
| L01XC18                                                          | pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |                                       |     |                         |      |                                |       |                       |         |               |

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une nouvelle indication : 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.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.

A noter que KEYTRUDA dispose d'une AMM en monothérapie dans le traitement du mélanome au stade avancé (avis du collège de la HAS du 16/03/2016, SMR important, ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, non modifié par l'avis de la CT du 03/05/2017), dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 1$  %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (avis de la

CT du 03/05/2017, SMR important, ASMR IV par rapport au docétaxel) et dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50$  %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (avis de la CT du 17/05/2017, SMR important, ASMR III par rapport à la bithérapie à base de sels de platine).

KEYTRUDA est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence 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.

Par ailleurs, dans l'attente de données complémentaires, le laboratoire ne sollicite pas la prise en charge de KEYTRUDA dans l'indication : « 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. » (rectificatif d'AMM du 24/08/2017) (cf. avis de la CT du 18/01/2018).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

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

KEYTRUDA 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 est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de 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 ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.

KEYTRUDA est indiqué 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.

**KEYTRUDA 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.**

KEYTRUDA 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. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Posologie

KEYTRUDA doit être administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.

La dose recommandée de KEYTRUDA est de :

- 200 mg [...] dans le carcinome urothélial. »

« Les patients doivent être traités par KEYTRUDA 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. »

## 05 BESOIN MEDICAL

En France, l'incidence du cancer de la vessie a été estimée à 12 305 cas en 2015 (avec 4 961 décès), dont 80 % chez l'homme<sup>1, 2</sup>. Les tumeurs de vessie sont le plus souvent des carcinomes urothéliaux (carcinome à cellules transitionnelles noté dans 90% des cas). Les tumeurs de la vessie infiltrantes du muscle - TVIM représentent 20 à 30% des diagnostics<sup>2</sup>.

En première ligne, le traitement des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine notamment pour les patients éligibles au cisplatine avec les protocoles M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) ou M-VAC-HD (associé à G-CSF), PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) et GC (gemcitabine, cisplatine)<sup>3,4</sup>. Pour les patients inéligibles au cisplatine, le traitement en première ligne dépend des caractéristiques du patient (notamment la fonction rénale et le Performance Status ECOG) et les options thérapeutiques recommandées comportent les chimiothérapies à base de carboplatine (protocoles associant carboplatine et gemcitabine [CarboGem] ou carboplatine, gemcitabine et paclitaxel), l'association paclitaxel et gemcitabine, les mono-chimiothérapies à base de taxanes ou de gemcitabine ou les soins de support<sup>3,4</sup>. Le pembrolizumab (KEYTRUDA) et l'atezolizumab (TECENTRIQ) ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine (prise en charge non sollicitée par le laboratoire pour KEYTRUDA dans l'attente de données complémentaires et évaluation en cours par la Commission pour TECENTRIQ).

Après échec d'un traitement préalable à base de sels de platine, la survie des patients est inférieure à 1 an en présence d'un facteur de risque (médiane de survie de 7,3 mois) et inférieure à 6 mois en présence de deux à trois facteurs de risque (médiane de survie de 1,7 à 3,8 mois)<sup>5</sup>. Les facteurs de risque considérés chez ces patients sont : un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, un Performance Status de 1 et la présence de métastases hépatiques<sup>5</sup>.

Depuis 2009, la vinflunine (JAVLOR) a été autorisée en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine (2<sup>ème</sup> ligne et plus).

D'autres traitements sont recommandés, mais hors AMM, en deuxième ligne en monothérapie (gemcitabine, paclitaxel, docétaxel)<sup>3,4</sup>. Deux anticorps monoclonaux ont également été autorisés en 2<sup>ème</sup> ligne et plus:

- nivolumab (OPDIVO),
- atezolizumab (TECENTRIQ) (AMM du 21/09/2017, en cours d'évaluation à la CT).

<sup>1</sup> INCa. Les cancers en France en 2016. [http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/#page=1](http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1)

<sup>2</sup> HAS. Guide ALD – Cancer de la vessie – Mai 2010.

<sup>3</sup> Bellmunt Clinical practice guidelines – Bladder cancer: ESMO Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25:40-8.

<sup>4</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder cancer. Version 3. May 2017.

<sup>5</sup> Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. J Clin Oncol 2010; 28:1850-5.

Les données publiées sur les traitements de deuxième ligne font état d'une médiane de survie globale de :

- 7,2 mois avec la vinflunine (IC 95% [6,3 ; 8,1])<sup>6</sup>,
- et de 7 à 9 mois avec le paclitaxel ou le docétaxel et 5 à 13 mois avec la gemcitabine (autres traitements utilisés en deuxième ligne selon les recommandations)<sup>7</sup>.

Compte tenu des résultats des traitements disponibles en seconde ligne, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

---

<sup>6</sup> Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncology* 2016; 27: 49–61.

<sup>7</sup> Ortmann CA and Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Future Oncol* 2013;9:1637–51.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                         | CPT*<br>identique<br>oui / non                | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date de<br>l'avis        | SMR    | ASMR<br>(Libellé)                                                                                                                                                                                                                     | Prise en<br>charge<br>Oui/non          |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| JAVLOR<br>vinflunine<br><i>Pierre Fabre<br/>Médicament</i> | Non<br>(vinca-<br>alcaloïdes et<br>analogues) | En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.<br>L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un performance status (PS) $\geq 2$ . | 30/01/2015               | Modéré | ASMR V dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine et dont le Performance Status (PS) $< 1$ | Oui (agrément<br>aux<br>collectivités) |
| TECENTRIQ <sup>8</sup><br>atezolizumab<br><i>Roche</i>     | Oui<br>(anticorps<br>monoclonal)              | En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine.<br><b>(AMM du 21/09/2017)</b>                                                                                | En cours<br>d'évaluation | -      | -                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      |

\*classe pharmaco-thérapeutique

La gemcitabine a l'AMM en association au cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique. La gemcitabine est recommandée hors AMM en deuxième ligne en monothérapie ainsi que d'autres médicaments notamment le paclitaxel et le docétaxel<sup>3,4</sup>. OPDIVO (nivolumab) a l'AMM en deuxième ligne de traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique (non remboursable à ce jour dans cette indication).

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA sont les chimiothérapies citées (vinflunine, gemcitabine, paclitaxel, docétaxel).**

<sup>8</sup> TECENTRIQ n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent à ce stade car en cours d'évaluation par la Commission.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Seules les informations relatives à l'indication faisant l'objet du présent avis sont détaillées ci-après :

| Pays        | PRISE EN CHARGE            |                                               |
|-------------|----------------------------|-----------------------------------------------|
|             | OUI/NON<br>Si non pourquoi | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Belgique    | Oui                        | Indication de l'AMM                           |
| Pays-Bas    | Oui                        | Indication de l'AMM                           |
| Allemagne   | Oui                        | Indication de l'AMM                           |
| Luxembourg  | Oui                        | Indication de l'AMM                           |
| Autriche    | Oui                        | Indication de l'AMM                           |
| Espagne     | En cours                   |                                               |
| Italie      | En cours                   |                                               |
| Royaume-Uni | En cours                   |                                               |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase Ib (**KEYNOTE 012**), non comparative, ayant évalué l'efficacité du pembrolizumab en termes de taux de réponse globale dans plusieurs cohortes indépendantes (correspondant à plusieurs types de cancers au stade avancé: carcinome urothélial, cancer du sein triple négatif, carcinome épidermoïde de la tête et du cou et cancer de l'estomac) ; compte tenu du fait que l'étude a été réalisée dans une population non superposable à celle de l'extension d'indication objet de la présente évaluation (patients avec un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique avec expression tumorale de PD-L1  $\geq 1\%$  et toutes lignes de traitement confondues), les résultats de cette étude ne sont pas rapportés.

- une étude de phase III (**KEYNOTE 045**), randomisée, contrôlée, ouverte, ayant comparé le pembrolizumab à une chimiothérapie au choix de l'investigateur parmi paclitaxel, docétaxel ou vinflunine chez des patients avec un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, dont les résultats sont rapportés ci-après.

#### 8.1.1 Etude de phase III comparative par rapport à la chimiothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine - KEYNOTE 045

| Etude KEYNOTE 045 <sup>9</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objectif principal de l'étude  | Evaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. |
| Méthode                        | Etude comparative, randomisée, en ouvert, par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur parmi paclitaxel, docétaxel ou vinflunine.                                                                                                              |
| Population étudiée             | Adultes (> 18 ans), atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.                                                                                             |
| Critères d'inclusion           | <ul style="list-style-type: none"><li>- Adultes (&gt; 18 ans)</li><li>- Diagnostic de carcinome urothélial du bassinet, des uretères, de la vessie ou de l'urètre, confirmé</li></ul>                                                                          |

<sup>9</sup> Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as a second line therapy for advanced urothelial carcinoma. NEJM 2017; 376: 1015-26.

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| principaux                           | <p>histologiquement ou cytologiquement. Les patients ayant une tumeur avec histologie mixte cellules transitionnelles/ non transitionnelles pouvaient être inclus si l'histologie prédominante était les cellules transitionnelles.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie métastatique ou non résécable (cT4b, ou tout N+ [N1-3] ou tout M1) ;</li> <li>- Progression ou rechute : <ul style="list-style-type: none"> <li>o après au moins une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement du carcinome urothélial métastatique ou non résécable ;</li> <li>o au cours des 12 mois suivants un traitement péri-opératoire (adjuvant ou néo-adjuvant) avec un sel de platine dans un contexte de cystectomie pour un carcinome urothélial localisé envahissant le muscle ;</li> </ul> </li> <li>- Échantillon de tumeur disponible afin d'estimer le niveau d'expression tumorale de PD-L1 des patients;</li> <li>- Performance Status ECOG de 0,1 ou 2 (les patients ayant un ECOG égal à 2 n'ont été inclus que si leur taux d'hémoglobine était <math>\geq 10</math> g/dl, qu'ils n'avaient pas de métastases hépatiques et qu'ils avaient reçu la dernière dose de chimiothérapie 3 mois minimum avant leur inclusion).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Critères de non inclusion principaux | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus de 2 lignes antérieures de traitement par chimiothérapie.</li> <li>- Métastases cérébrales actives. Les patients ayant des métastases cérébrales précédemment traitées pouvaient participer à l'étude si leurs métastases étaient stables (sans évidence de progression documentée à l'IRM sur les 4 semaines précédant la première dose de traitement), que leur taille n'était pas croissante, qu'aucune nouvelle métastase n'avait été mise en évidence, et qu'ils n'avaient reçu aucun corticoïde par voie systémique dans les 7 jours avant la date prévue de traitement.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Groupes de traitement                | <p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans l'un des deux groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pembrolizumab</b> 200 mg en perfusion intraveineuse (I.V.) de 30 minutes toutes les 3 semaines ;</li> <li>- <b>Chimiothérapie au choix de l'investigateur</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (I.V.) toutes les 3 semaines ;</li> <li>o Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (I.V.) toutes les 3 semaines ;</li> <li>o Vinflunine 320 mg/m<sup>2</sup> (I.V.) toutes les 3 semaines.</li> </ul> </li> </ul> <p>Une stratification a été effectuée sur les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Performance Status ECOG (0/1 ou 2) ;</li> <li>- Métastases hépatiques (présence ou absence) ;</li> <li>- Taux d'hémoglobine (&lt;10 g/dl ou <math>\geq 10</math> g/dl) ;</li> <li>- Délai depuis la dernière chimiothérapie (&lt; 90 jours ou <math>\geq 90</math> jours).</li> </ul> <p>Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients ayant eu une réponse complète pouvaient arrêter leur traitement s'ils avaient été traités par pembrolizumab pendant 24 semaines au minimum et qu'ils avaient reçu 2 doses de traitement par pembrolizumab après la détermination de la 1<sup>ère</sup> réponse complète. Le transfert de patients du groupe chimiothérapie au groupe pembrolizumab en cas de progression sous chimiothérapie n'a pas été prévu au protocole mais n'a pas été interdit.</p> <p>Le protocole de chimiothérapie a été choisi par l'investigateur avant randomisation. La vinflunine a été une option uniquement dans les pays où elle disposait d'une AMM.</p> |
| Déroulement de l'étude               | <p>Début du recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus) : 23 octobre 2014.<br/> Fin de la période d'inclusion (dernier patient inclus) : 13 novembre 2015.<br/> Date d'extraction de base pour la première analyse intermédiaire : 1<sup>er</sup> février 2016.<br/> Date d'extraction de base pour la deuxième analyse intermédiaire : 7 septembre 2016.</p> <p>140 centres dans 29 pays dont: États-Unis (19 centres), Japon (20 centres), Israël (7 centres), avec 50 centres en Europe dont Italie (6 centres), Espagne (6 centres) et France (5 centres, nombre de patients inclus en attente du laboratoire).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <pre> graph LR     S[Stratification by:<br/>1. ECOG status 0/1 or 2<br/>2. Liver metastases presence or absence<br/>3. Hemoglobin &lt;10 g/dL or ≥10 g/dL<br/>4. Time from last dose of prior chemotherapy &lt;3 months (90 days) or ≥3 months] --&gt; R[Randomize 1:1]     R --&gt; A1[MK-3475 200mg q3wk]     R --&gt; A2[Investigator's Choice:<br/>Paclitaxel 175 mg/m² q3wk<br/>Docetaxel 75 mg/m² q3wk<br/>Vinflunine 320 mg/m² q3wk]     A1 --&gt; PD1[PD]     A2 --&gt; PD2[PD]     PD1 --&gt; OS1[OS/Safety Follow-Up]     PD2 --&gt; OS2[OS/Safety Follow-Up] </pre>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Co-critères de jugement principal          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie sans progression (SSP)</b> évaluée par le comité de revue indépendant en aveugle selon les critères RECIST 1.1, définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> <li>- <b>Survie globale (SG).</b></li> </ul> <p>Ces co-critères de jugement ont été évalués dans la population ITT : chez l'ensemble des patients, chez les patients ayant un taux d'expression de PD-L1 <math>\geq 10\%</math> et <math>\geq 1\%</math>, en prenant en compte l'expression tumorale et l'expression par les cellules immunitaires de PD-L1 (score combiné positif<sup>10</sup>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <p><b>Taux de réponse globale (TRG)</b> défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), évaluées par le comité de revue indépendant en aveugle selon les critères RECIST 1.1.</p> <p><b>Autres critères de jugement exploratoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Durée de la réponse.</b></li> <li>- <b>Qualité de vie des patients</b> évaluée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EuroQol EQ-5D.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires     | <p>Pour la <u>survie globale</u> l'analyse finale devait intervenir après l'observation de 110 décès parmi les patients PDL1 <math>\geq 10\%</math> et 370 décès pour l'ensemble des patients de l'étude, pour permettre de détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,5 et de 0,7 avec une puissance de 88% et 86%, respectivement chez les patients PD-L1 <math>\geq 10\%</math> et chez l'ensemble des patients de l'étude.</p> <p>En tenant compte d'une période de recrutement est de 12 mois, d'un minimum de 18 mois de suivi et d'un taux de sortie d'étude de 2%, 470 patients devaient être randomisés.</p> <p>Pour la <u>survie sans progression</u>, 137 événements étaient attendus chez les patients PDL1 <math>\geq 10\%</math> et 420 pour l'ensemble des patients de l'étude, pour permettre de détecter un HR de 0.45 et 0.5 avec une puissance de 97% et 99%, respectivement chez les patients PDL1 <math>\geq 10\%</math> et chez l'ensemble des patients de l'étude.</p> <p>.En tenant compte d'une période de recrutement est de 12 mois et d'un taux de sortie d'étude est de 5 % par an, 470 patients devaient être randomisés.</p>                                                                             |
| Analyse statistique                        | <p>Deux analyses intermédiaires (AI1 et AI2) et une analyse finale (AF) ont été prévues au protocole.</p> <p>La première analyse intermédiaire (IA1) était prévue après le recrutement de l'ensemble des patients et la survenue d'au moins 185 événements (50% des événements attendus) pour l'analyse de la SG chez tous les patients de l'étude. Une analyse de futilité était également prévue lors de cette première analyse intermédiaire.</p> <p>La deuxième analyse intermédiaire (IA2) était prévue après la survenue d'au moins 277 et 82 événements (75% des événements attendus) pour l'analyse de la SG respectivement chez tous les patients de l'étude et chez les patients PD-L1 <math>\geq 10\%</math>.</p> <p>L'évaluation de la SSP et de la SG dans le sous-groupe des patients PD-L1 <math>\geq 1\%</math> était initialement prévue à chaque analyse mais le risque alpha a été finalement contrôlé uniquement à la première analyse intermédiaire (amendement n°13 du 19/09/2016).</p> <p>Le risque alpha unilatéral de l'étude a été contrôlé à 2,5% afin de tenir compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des deux co-critères de jugement principaux de l'étude (SSP et SG),</li> </ul> |

<sup>10</sup> Le système de score combiné positif (*Combined Positive Score, CPS*) inclus l'évaluation de l'expression du ligand PD-L1 à la fois par les cellules tumorales et par les cellules immunitaires. Le CPS est le pourcentage de cellules tumorales et de cellules immunitaires exprimant le PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales.

- de l'évaluation de ces co-critères dans différentes populations de l'étude (tous les patients, patients PD-L1  $\geq$  1% et patients PD-L1  $\geq$  10%)
- et de la réalisation de deux analyses intermédiaires et de l'analyse finale.

Le risque alpha unilatéral de 2,5% a d'abord été réparti à priori entre chaque hypothèse testée, soit :

- $\alpha_1 = 0,1\%$  attribué pour tester l'hypothèse de SSP chez tous les patients (H1)
- $\alpha_2 = 1\%$  attribué pour tester l'hypothèse de SG chez tous les patients (H2)
- $\alpha_3 = 0,02\%$  attribué pour tester l'hypothèse de SSP chez les patients PD-L1  $\geq$  1% (H3)
- $\alpha_4 = 0,18\%$  attribué pour tester l'hypothèse de SG chez les patients PD-L1  $\geq$  1% (H4)
- $\alpha_5 = 0,38\%$  attribué pour tester l'hypothèse de SSP chez les patients PD-L1  $\geq$  10% (H5)
- $\alpha_6 = 0,82\%$  attribué pour tester l'hypothèse de SG chez les patients PD-L1  $\geq$  10% (H6)

Au total, 0,5% du risque alpha ont été alloués aux hypothèses de SSP et 2% alloués aux hypothèses de SG. Puis le risque alpha de chaque hypothèse était ensuite réparti entre les différentes analyses (AI1, AI2 et AF) selon la méthode de Hwang-Shih-DeCani, sauf pour H3 et H4 qui n'ont été testées que lors de la première analyse intermédiaire. A noter qu'une réallocation du risque alpha a été effectuée lors de l'amendement n°13 du 19/09/2016 pour tenir compte du fait que l'évaluation de la SSP et de la SG dans le sous-groupe des patients PD-L1  $\geq$  1% serait réalisée à titre exploratoire pour la deuxième analyse intermédiaire.

L'étude était considéré comme ayant atteint son objectif principal si la supériorité du pembrolizumab était démontré sur la SSP ou sur la SG chez l'ensemble de la population ou chez les patients PD-L1  $\geq$  1% (AI 1 uniquement) ou  $\geq$  10%.

Les hypothèses testées étaient hiérarchisées entre-elles et associées à une stratégie de report du risque alpha non consommé, défini selon la méthode de Maurer and Bretz (cf. tableau ci-après pour la valeur de p nominal à chaque analyse intermédiaire).

| Hypothesis                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Alpha Allocation† for each Hypothesis after alpha roll-over | Updated Cumulative Alpha Spending (% of Overall Alpha) |                  | Updated Efficacy Boundary in p-Value (and Z-Statistic) at IA2 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                             | IA1                                                    | IA2              |                                                               |
| H1: PFS in All Subjects                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0.019212 <sup>‡</sup>                                       | 0.012891 (67.1%)                                       | 0.019212 (100%)  | 0.0151 (2.168)                                                |
| H2: OS in All Subjects                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0.018212 <sup>#</sup>                                       | 0.000674 (3.7%)                                        | 0.012457 (68.4%) | 0.0123 (2.246)                                                |
| H5: PFS in PD-L1 Strongly Positive                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.003709                                                    | 0.000867 (23.4%)                                       | 0.003241 (87.4%) | 0.0029 (2.7590)                                               |
| H6: OS in PD-L1 Strongly Positive                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0.008212                                                    | 0.000584 (7.1%)                                        | 0.006677 (81.3%) | 0.0065 (2.4836)                                               |
| ORR in All Subjects                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0.018212 <sup>§</sup>                                       | 0.003188 (17.5%)                                       | 0.018212 (100%)  | 0.0170 (2.1207)                                               |
| <sup>†</sup> The overall alpha allocated to the hypothesis, not the single analysis;<br><sup>‡</sup> Updated based on alpha rollover from H6, H2 and ORR in All Subjects;<br><sup>#</sup> Updated based on alpha rollover from H6;<br><sup>§</sup> Updated based on alpha rollover from H6 and H2. |                                                             |                                                        |                  |                                                               |

Le critère secondaire TRG a été également analysé de façon séquentielle hiérarchisée, avec ajustement du risque alpha selon la méthode de Maurer and Bretz.

#### Méthodes statistiques :

Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation des critères de jugement de l'efficacité sont présentées dans le tableau ci-dessous.

| Critère de jugement                       | Méthode statistique                                                                                                                                                                                                   | Population d'analyse | Imputation des données manquantes                             |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Co-critères de jugement principaux</b> |                                                                                                                                                                                                                       |                      |                                                               |
| SG                                        | <u>Comparaison pembrolizumab versus chimiothérapie :</u><br>Test du log-rank stratifié<br><u>Calcul du HR et IC95% associé :</u><br>Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié avec une méthode d'Efron pour le | ITT                  | Définie par le modèle (censuré à la dernière date de contact) |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SSP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | calcul de la vraisemblance partielle dans le cas des temps d'événements ex-aequo                                                                                                                                                                           |                                            | Défini selon les règles Variable en fonction du statut vis-à-vis de l'évènement (progression ou décès), de l'arrêt du traitement de l'étude (O/N), de l'instauration d'un nouveau traitement anti-cancéreux (O/N) |
| <i>Critères secondaires de jugement</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                                                                                                                                                                                                   |
| TRG par critères RECIST                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <u>Comparaison pembrolizumab versus chimiothérapie :</u><br>Méthode de Miettinen and Nurminen stratifiée                                                                                                                                                   | ITT                                        | Considérés comme étant non répondeurs                                                                                                                                                                             |
| TRG par critères RECIST modifiés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                                                                                                                                                                                                   |
| SSP par critères RECIST modifiés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <u>Comparaison pembrolizumab versus chimiothérapie :</u><br>Test du log-rank stratifié<br><u>Calcul du HR et IC95% associé :</u><br>Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié avec une méthode d'Efron pour le calcul de la vraisemblance partielle | ITT                                        | Idem SSP du critère de jugement principal                                                                                                                                                                         |
| Durée de la réponse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Méthode de Kaplan-Meier                                                                                                                                                                                                                                    | Patients répondeurs dans la population ITT | Non répondeurs sont exclus de l'analyse                                                                                                                                                                           |
| ITT : intention-de-traiter ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; TRG : taux de réponse globale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Principaux amendements au protocole :</u><br>- Amendement n°2 du 26/08/2014 : ajout du docétaxel comme comparateur dans le groupe chimiothérapie.<br>- Amendement n°9 du 27/02/2016 : modification du plan d'analyse statistique pour ajouter une évaluation de la SSP et de la SG dans les sous-groupes des patients PD-L1 $\geq 1\%$ et PD-L1 $\geq 10\%$ , au sein du critère de jugement principal.<br>- Amendement n°11 du 26/05/2016 : modification du plan d'analyse statistique pour tenir compte du nombre de décès observés dans le sous-groupe des patients PD-L1 $\geq 1\%$ et de la possibilité de reporter de 4 mois la deuxième analyse intermédiaire et/ou l'analyse finale pour augmenter le nombre de décès observés dans le sous-groupe des patients PD-L1 $\geq 1\%$ .<br>- Amendement n°13 du 19/09/2016 : modification du plan d'analyse statistique pour indiquer que la SSP et la SG dans le sous-groupe des patients PD-L1 $\geq 1\%$ ne feraient pas l'objet d'un test statistique lors de la deuxième analyse intermédiaire et/ou de l'analyse finale, avec réallocation du risque alpha initialement dédié à ce sous-groupe après la première analyse intermédiaire. |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                                                                                                                                                                                                   |

### Résultats :

Au total, 542 patients ont été randomisés (population ITT), dont 270 dans le groupe pembrolizumab et 272 dans le groupe chimiothérapie.

Il est à noter que 15 patients randomisés dans le groupe chimiothérapie ont retiré leur consentement avant l'instauration du traitement (par rapport à aucun dans le groupe pembrolizumab).

A la date de la deuxième analyse intermédiaire (07/09/2016), 108/270 patients (40%) du groupe pembrolizumab et 67/272 patients (24,6%) du groupe chimiothérapie étaient toujours suivis et 49/270 patients (18,4%) du groupe pembrolizumab et 3/272 patients (1,2%) du groupe chimiothérapie étaient toujours traités. Le nombre de patients sortis de l'essai en raison d'une décision personnelle ou du médecin a été plus important dans le groupe chimiothérapie (n=56) par rapport au groupe pembrolizumab (n=9) (analyse au 07/09/2016).

# **Caractéristiques des patients inclus – étude KEYNOTE-045 (patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine)**

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion**

|                                                                                      | Groupe pembrolizumab<br>(n=270) | Groupe chimiothérapie<br>(n=272) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>Age (ans)</b>                                                                     |                                 |                                  |
| Moyenne (écart type)                                                                 | 66,0 (10,2)                     | 65,1 (9,2)                       |
| Médiane (Min ; Max)                                                                  | 67,0 (29-88)                    | 65,0 (26-84)                     |
| <65 ans, n (%)                                                                       | 105 (38,9)                      | 125 (46,0)                       |
| ≥65 ans, n(%)                                                                        | 165 (61,1)                      | 147 (54,0)                       |
| <b>Sexe, n (%)</b>                                                                   |                                 |                                  |
| Hommes                                                                               | 200 (74,1)                      | 202 (74,3)                       |
| Femmes                                                                               | 70 (25,9)                       | 70 (25,7)                        |
| <b>Statut tabagique, n (%)</b>                                                       |                                 |                                  |
| Fumeur/Ancien fumeur                                                                 | 165 (61,1)                      | 186 (68,4)                       |
| Non-fumeur                                                                           | 104 (38,5)                      | 83 (30,5)                        |
| Inconnu                                                                              | 1 (0,4)                         | 3 (1,1)                          |
| <b>Niveaux d'expression de PD-L1</b>                                                 |                                 |                                  |
| <1%, n (%)                                                                           | 151 (55,9)                      | 147 (54,0)                       |
| ≥1%, n (%)                                                                           | 110 (40,7)                      | 120 (44,1)                       |
| <10%, n (%)                                                                          | 186 (68,9)                      | 176 (64,7)                       |
| ≥10%, n (%)                                                                          | 74 (27,4)                       | 90 (33,1)                        |
| <b>Nombre de facteurs de risque<sup>a</sup>, n (%)</b>                               |                                 |                                  |
| 0                                                                                    | 54 (20,0)                       | 44 (16,2)                        |
| 1                                                                                    | 96 (35,6)                       | 97 (35,7)                        |
| 2                                                                                    | 66 (24,4)                       | 80 (29,4)                        |
| 3-4                                                                                  | 45 (16,7)                       | 45 (16,5)                        |
| Non renseigné                                                                        | 9 (3,3)                         | 6 (2,2)                          |
| <b>Performance Status ECOG, n (%)</b>                                                |                                 |                                  |
| 0                                                                                    | 119 (44,1)                      | 106 (39,0)                       |
| 1                                                                                    | 143 (53,0)                      | 158 (58,1)                       |
| 2                                                                                    | 2 (0,7)                         | 4 (1,5)                          |
| Non renseigné                                                                        | 1 (0,4)                         | 4 (1,5)                          |
| <b>Type de tumeur, n (%)</b>                                                         |                                 |                                  |
| Voies urinaires supérieures (uretères, bassinet)                                     | 38 (14,1)                       | 37 (13,6)                        |
| Voies urinaires inférieures (vessie, urètre)                                         | 232 (85,9)                      | 234 (86,0)                       |
| Non renseigné                                                                        | -                               | 1 (0,4)                          |
| <b>Histologie, n (%)</b>                                                             |                                 |                                  |
| Cellules transitionnelles uniquement                                                 | 186 (68,9)                      | 197 (72,4)                       |
| Prédominance de cellules transitionnelles                                            | 82 (30,4)                       | 73 (26,8)                        |
| Autre                                                                                | 2 (0,7)                         | -                                |
| Non renseigné                                                                        | -                               | 2 (0,7)                          |
| <b>Stade de la maladie, n (%)</b>                                                    |                                 |                                  |
| Métastatique                                                                         | 258 (95,6)                      | 261 (96,0)                       |
| Localement avancé non résécable/non métastatique                                     | 10 (3,7)                        | 10 (3,7)                         |
| Stade II                                                                             | 1 (0,4)                         | 0                                |
| Stade IV                                                                             | 269 (99,6)                      | 271 (99,6)                       |
| <b>Localisation des métastases, n (%)</b>                                            |                                 |                                  |
| Hépatique                                                                            | 91 (33,7)                       | 95 (34,9)                        |
| Viscérale                                                                            | 240 (88,9)                      | 233 (85,7)                       |
| Cérébrale                                                                            | 2 (0,7)                         | 5 (1,8)                          |
| Envahissement ganglionnaire uniquement                                               | 29 (10,7)                       | 38 (14,0)                        |
| <b>Paramètres biologiques d'intérêt à l'inclusion, n (%)</b>                         |                                 |                                  |
| Hémoglobine <10 g/dl                                                                 | 43 (15,9)                       | 44 (16,2)                        |
| Hémoglobine ≥10 g/dl                                                                 | 219 (81,1)                      | 223 (82,0)                       |
| <b>Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)</b>                        |                                 |                                  |
| Chirurgie                                                                            | 209 (77,4)                      | 221 (81,3)                       |
| BCG                                                                                  | 32 (11,9)                       | 22 (8,1)                         |
| <b>Antécédents de traitement par chimiothérapie à base de sels de platine, n (%)</b> |                                 |                                  |
| Cisplatine                                                                           | 198 (73,3)                      | 213 (78,3)                       |
| Carboplatine                                                                         | 70 (25,9)                       | 56 (20,6)                        |
| Autre                                                                                | 1 (0,4)                         | 2 (0,7)                          |
| Non renseigné                                                                        | 1 (0,4)                         | 1 (0,4)                          |

| Place de la précédente chimiothérapie, n (%)                                                                 |            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Néo-adjuvant                                                                                                 | 19 (7,0)   | 22 (8,1)   |
| Adjuvant                                                                                                     | 12 (4,4)   | 31 (11,4)  |
| 1 <sup>ère</sup> ligne                                                                                       | 183 (67,8) | 157 (57,7) |
| 2 <sup>ème</sup> ligne                                                                                       | 55 (20,4)  | 60 (22,1)  |
| 3 <sup>ème</sup> ligne                                                                                       | -          | 1 (0,4)    |
| Non renseigné                                                                                                | 1 (0,4)    | 1 (0,4)    |
| Délai jusqu'à progression ou rechute après le dernier traitement systémique à base de sels de platine (n, %) |            |            |
| < 3 mois                                                                                                     | 103 (38,1) | 104 (38,2) |
| ≥ 3 mois                                                                                                     | 166 (61,5) | 167 (61,4) |
| Traitement reçu dans l'essai après randomisation, n(%)                                                       |            |            |
| Paclitaxel                                                                                                   | -          | 84 (30,9)  |
| Docétaxel                                                                                                    | -          | 84 (30,9)  |
| Vinflunine                                                                                                   | -          | 87 (32,0)  |
| Pembrolizumab                                                                                                | 266 (98,5) | -          |
| Traitement non reçu                                                                                          | 4 (1,5)    | 17 (6,3)   |

a Les facteurs de risques retenus par le laboratoire ont été : un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, un Performance Status de 1 ou plus et la présence de métastases hépatiques (facteurs de risque selon Bellmunt<sup>5</sup>) ainsi que le délai depuis la dernière chimiothérapie (< 90 jours ou ≥ 90 jours).

### Co-critère de jugement principal : Survie sans progression

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (07/09/2016), prévue au protocole, réalisée sur 542 patients, après un suivi médian de 14,1 mois (délai entre la randomisation et la date du 07/09/2016) et observation de 437 événements (progression ou décès), aucune différence statistiquement significative sur la survie sans progression n'a été observée, aussi bien dans la population totale ITT (HR=0,98, IC<sub>95%</sub> [0,79 ; 1,22] ; p= 0,416, supérieur au seuil prédéfini de 0,0151, NS), que chez les patients avec expression PD-L1 ≥ 10% (HR=0,89, IC<sub>95%</sub> [0,61 ; 1,28] ; p= 0,240, supérieur au seuil prédéfini de 0,0029, NS) (cf. tableau 2) et PD-L1 ≥ 1% (HR=0,91, IC<sub>95%</sub> [0,68 ; 1,24], p=0,264, NS, risque alpha non contrôlé pour cette analyse).

A titre informatif et descriptif, dans une analyse intermédiaire non prévue au protocole, effectuée après un suivi médian de 18,5 mois (délai entre la randomisation et la date du 18/01/2017) et observations de 446 événements (18/01/2017), aucune différence statistiquement significative sur la survie sans progression n'a été observée : dans la population totale ITT la médiane de survie sans progression a été de 2,1 mois (IC<sub>95%</sub> [2,0 ; 2,2]) dans le groupe pembrolizumab et de 3,3 mois (IC<sub>95%</sub> [2,4 ; 3,5]) dans le groupe chimiothérapie (HR=0,96 IC<sub>95%</sub> [0,79 ; 1,16] ; p = 0,323, NS) (analyse non détaillée en l'absence de rapport d'étude actualisé ou d'addendum au rapport d'étude déposé auprès du Service Evaluation du Médicament). Les résultats finaux de l'étude KEYNOTE-045 sur la survie sans progression seront disponibles au troisième trimestre 2018 et doivent être déposés à l'EMA (mesure post-autorisation dans le cadre de l'extension d'indication).

**Tableau 2 : Etude KEYNOTE 045 (patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine) - Résultats sur la survie sans progression - analyse du 07/09/2016 (deuxième analyse intermédiaire)**

|                                                                  | Survie sans progression évaluée par le comité de revue indépendant en aveugle ( <u>co-critère de jugement principal</u> ) |                                       |                                                                                  |                                     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                  | Population ITT                                                                                                            |                                       | Expression PD-L1 ≥ 10%                                                           |                                     |
|                                                                  | Pembrolizumab<br>N=270                                                                                                    | Chimiothérapie<br>N=272               | Pembrolizumab<br>N=74                                                            | Chimiothérapie<br>N=90              |
| Nombre de patients avec données censurées, n (%)                 | 52 (19,3)                                                                                                                 | 53 (19,5)                             | 15 (20,3)                                                                        | 18 (20,0)                           |
| Nombre d'événements, n (%)<br><i>progression</i><br><i>décès</i> | 218 (80,7)<br>63 (23,3)<br>155 (57,4)                                                                                     | 219 (80,5)<br>40 (14,7)<br>179 (65,8) | 59 (79,7)<br>15 (20,2)<br>44 (59,5)                                              | 72 (80,0)<br>12 (13,3)<br>60 (66,7) |
| HR IC <sub>95%</sub><br>p*                                       | 0,98 [0,81 ; 1,19]<br>0,416 (supérieur au seuil prédéfini de 0,0151, <u>NS</u> )                                          |                                       | 0,89 [0,61 ; 1,28]<br>0,240 (supérieur au seuil prédéfini de 0,0029, <u>NS</u> ) |                                     |
| SSP médiane (mois)<br>IC <sub>95%</sub>                          | 2,1<br>[2,0 ; 2,2]                                                                                                        | 3,3<br>[2,3 ; 3,5]                    | 2,1<br>[1,9 ; 2,1]                                                               | 3,1<br>[2,2 ; 3,4]                  |

|                                         |                       |                     |                      |                     |
|-----------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Taux de SSP à 12 mois IC <sub>95%</sub> | 16,8<br>[12,3 ; 22,0] | 6,2<br>[3,3 ; 10,2] | 17,7<br>[9,5 ; 27,9] | 3,7<br>[0,7 ; 10,9] |
|-----------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|

\*Valeur p basée sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs du modèle de Cox, à savoir le Performance Status ECOG (0/1 ou 2), les métastases hépatiques (présence ou absence) ; le taux d'hémoglobine (<10 g/dl ou ≥ 10 g/dl) et le délai depuis la dernière chimiothérapie (< 90 jours ou ≥ 90 jours).

Les analyses de sensibilité ainsi que les analyses en sous-groupe réalisées sur la survie sans progression (07/09/2016) ont suggéré des résultats similaires à ceux observés sur le critère de jugement principal dans la population générale.

### Co-critère de jugement principal : Survie globale

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (07/09/2016), prévue au protocole, après un suivi médian de 14,1 mois et observation de 334 décès, la médiane de survie globale a été de :

- dans la population totale ITT : 10,3 mois (IC<sub>95%</sub> [8,0 ; 11,8]) dans le groupe pembrolizumab et de 7,4 mois (IC<sub>95%</sub> [6,1 ; 8,3]) dans le groupe chimiothérapie, HR=0,73 IC<sub>95%</sub> [0,59 ; 0,91] ; p = 0,002, inférieur au seuil prédéfini de 0,0123, différence statistiquement significative en faveur du pembrolizumab ;
- chez les patients avec expression PD-L1 ≥ 10% : 8,0 mois (IC<sub>95%</sub> [5,0 ; 12,3]) dans le groupe pembrolizumab et de 5,2 mois (IC<sub>95%</sub> [4,0 ; 7,4]) dans le groupe chimiothérapie, HR=0,57 IC<sub>95%</sub> [0,37 ; 0,88] ; p = 0,005, inférieur au seuil prédéfini de 0,0065, différence statistiquement significative en faveur du pembrolizumab (cf. tableau 3).

Chez les patients avec expression PD-L1 ≥ 1%, une différence en faveur du pembrolizumab a également été observée (HR = 0,61, IC<sub>95%</sub> [0,43 ; 0,86]), p = 0,002, risque alpha non contrôlé pour cette analyse).

A noter que le nombre de patients encore suivis à cette date était de 108/270 patients (40%) dans le groupe pembrolizumab et de 67/272 patients (24,6%) dans le groupe chimiothérapie.

A titre informatif et descriptif, dans une analyse intermédiaire non prévue au protocole, effectuée après un suivi médian de 18,5 mois et observation de 366 décès (soit un nombre proche des 370 décès requis pour l'analyse finale) (18/01/2017), les médianes de survie globale ont été identiques à celles relevées au 07/09/2016 pour les deux groupes (HR = 0,70 IC<sub>95%</sub> [0,57 ; 0,86] dans la population ITT et HR = 0,57 IC<sub>95%</sub> [0,38 ; 0,86] chez les patients avec expression PD-L1 ≥ 10%) (analyse non détaillée en l'absence de rapport d'étude actualisé ou d'addendum au rapport d'étude déposé auprès du Service Evaluation du Médicament). A noter le faible nombre de patients encore suivis à cette date : 33 patients dans le groupe pembrolizumab et aucun patient dans le groupe chimiothérapie.

Les résultats finaux de l'étude KEYNOTE-045 sur la survie globale seront disponibles au troisième trimestre 2018 et doivent être déposés à l'EMA (mesure post-autorisation).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de la survie globale en fonction des sous-groupes planifiés (analyse exploratoire en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha), à l'exception de certains sous-groupes dont : les patients avec expression de PD-L1 < 1% et < 10%, avec Performance Status ECOG égal à 2, en cas de métastases hépatiques, en cas de taux d'hémoglobine < 10 g/dl, en cas de délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours et chez les patients sans antécédents de tabagisme (cf.annexe).

**Tableau 3 : Etude KEYNOTE 045 (patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine) - Résultats sur la survie globale - analyse du 07/09/2016 (deuxième analyse intermédiaire)**

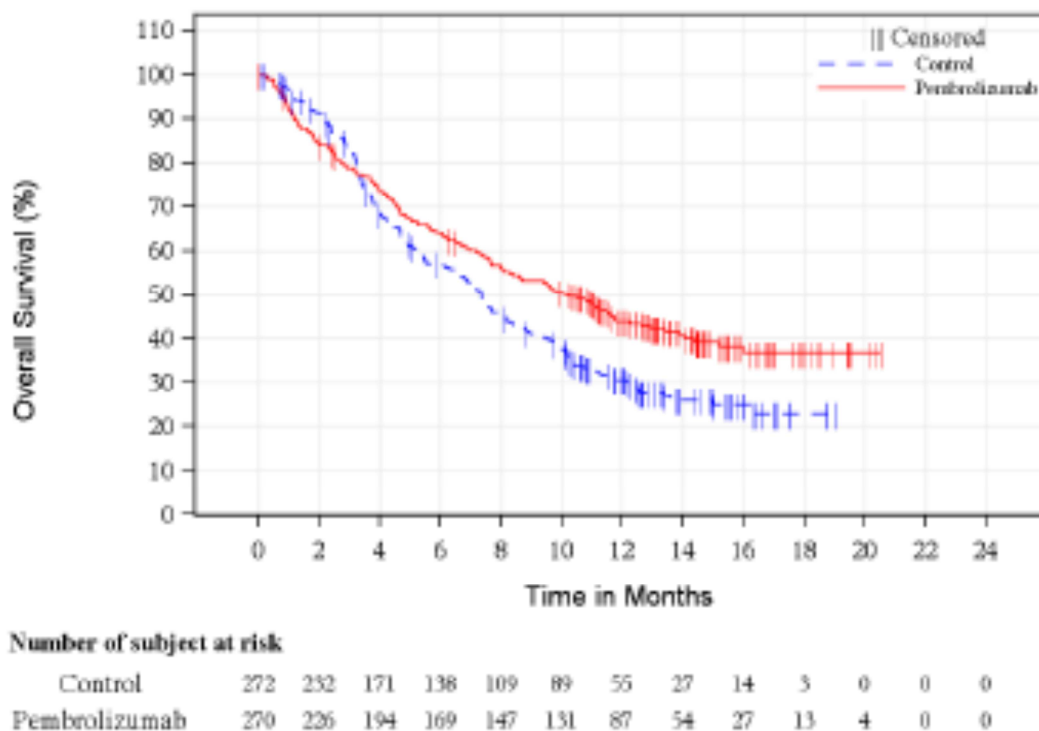
|                                                  | Survie globale (co-critère de jugement principal)                                                                                                   |                         |                                                                                                                                                      |                        |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                  | Population ITT                                                                                                                                      |                         | Expression PD-L1 ≥ 10%                                                                                                                               |                        |
|                                                  | Pembrolizumab<br>N=270                                                                                                                              | Chimiothérapie<br>N=272 | Pembrolizumab<br>N=74                                                                                                                                | Chimiothérapie<br>N=90 |
| Nombre de patients avec données censurées, n (%) | 115 (42,6)                                                                                                                                          | 93 (34,2)               | 30 (40,5)                                                                                                                                            | 30 (33,3)              |
| Nombre de décès, n (%)                           | 155 (57,4)                                                                                                                                          | 179 (65,8)              | 44 (59,5)                                                                                                                                            | 60 (66,7)              |
| HR IC <sub>95%</sub><br>p*                       | <b>0,73 [0,59 ; 0,91]**<br/>0,002 (inférieur au seuil prédéfini de 0,0123, différence statistiquement significative en faveur du pembrolizumab)</b> |                         | <b>0,57 [0,37 ; 0,88]***<br/>0,005 (inférieur au seuil prédéfini de 0,0065, différence statistiquement significative en faveur du pembrolizumab)</b> |                        |
| SG médiane (mois)<br>IC <sub>95%</sub>           | 10,3<br>[8,0 ; 11,8]                                                                                                                                | 7,4<br>[6,1 ; 8,3]      | 8,0<br>[5,0 ; 12,3]                                                                                                                                  | 5,2<br>[4,0 ; 7,4]     |
| Taux de survie à 12 mois<br>IC <sub>95%</sub>    | 43,9<br>[37,8 ; 49,9]                                                                                                                               | 30,7<br>[25,0 ; 36,7]   | 39,8<br>[28,0 ; 51,3]                                                                                                                                | 26,9<br>[17,5 ; 37,2]  |

\*Valeur p basée sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs du modèle de Cox, à savoir le Performance Status ECOG (0/1 ou 2), les métastases hépatiques (présence ou absence) ; le taux d'hémoglobine (<10 g/dl ou ≥ 10 g/dl) et le délai depuis la dernière chimiothérapie (< 90 jours ou ≥ 90 jours).

\*\* IC ajusté en fonction du seuil de significativité retenu pour la deuxième analyse intermédiaire : IC 97,5% [0,57 ; 0,94].

\*\*\* IC ajusté en fonction du seuil de significativité retenu pour la deuxième analyse intermédiaire : IC 98,7% [0,33 ; 0,98].

**Figure 1: Etude KEYNOTE 045 (patients en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine) - Résultats sur le co-critère de jugement principal: courbes de Kaplan-Meier de survie globale (population ITT)**



L'interprétation des résultats est rendue difficile en raison du croisement des courbes. Le HR pour l'évaluation de la survie globale a été estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de

Cox stratifié. Du fait du croisement des courbes de survie, ce modèle n'est plus adapté pour cette analyse. De ce fait, la quantification de la survie globale n'est plus possible en utilisant cette seule méthode.

Une revue des décès survenus dans les premiers mois de suivi, montre un nombre de décès plus élevé dans le groupe pembrolizumab (43 décès) par rapport au groupe chimiothérapie (24 décès) dans les 2 premiers mois. Sur la base d'une analyse d'expert, à titre exploratoire, le risque relatif est de 1,8 ([IC95% 1,13 à 2,9] ;  $p=0,012$ ), soit une augmentation du risque absolu de décès de 7,10% ([IC95% 1,55% à 12,7%]).

La présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours) ont été identifiés, sur la base d'une analyse exploratoire, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce<sup>11,12</sup>.

### **Critère secondaire de jugement (analyse hiérarchisée avec contrôle du risque alpha): Taux de réponse globale (TRG) dans la population totale ITT**

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (07/09/2016), prévue au protocole, après un suivi médian de 14,1 mois, le taux de réponse globale dans la population totale ITT a été de: 21,1% dans le groupe pembrolizumab (IC<sub>95%</sub> [16,4 ; 26,5], 57/270 dont 38 réponses partielles et 19 réponses complètes) et 11,4% dans le groupe chimiothérapie (IC<sub>95%</sub> [7,9 ; 15,8], 31/272 dont 22 réponses partielles et 9 réponses complètes), soit une différence absolue de +9,7% en faveur du pembrolizumab (IC<sub>95%</sub> [3,5 ; 15,9] ;  $p=0,001$ , inférieur au seuil prédéfini de 0,0170, différence statistiquement significative en faveur du pembrolizumab).

A titre informatif et descriptif, chez les patients avec expression PD-L1  $\geq 10\%$ , le taux de réponse globale a été de: 21,6% dans le groupe pembrolizumab (IC<sub>95%</sub> [12,9 ; 32,7], 16/74 dont 11 réponses partielles et 5 réponses complètes) et 6,7% dans le groupe chimiothérapie (IC<sub>95%</sub> [2,5 ; 13,9], 6/90 dont 4 réponses partielles et 2 réponses complètes), soit une différence absolue de +14,9% en faveur du pembrolizumab (analyse exploratoire en l'absence de contrôle du risque alpha).

A titre informatif et descriptif, dans une analyse supplémentaire non prévue au protocole (18/01/2017), les taux de réponse globale dans la population totale ont été identiques à ceux relevés au 07/09/2016 pour les deux groupes (différence absolue de +10% en faveur du pembrolizumab (analyse non détaillée en l'absence de rapport d'étude actualisé ou d'addendum au rapport d'étude déposé auprès du Service Evaluation du Médicament)).

### **Parmi les autres critères de jugement exploratoires (analyses non hiérarchisées sans contrôle du risque alpha)**

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (07/09/2016), aucune différence sur le délai de réponse médian chez les patients ayant eu une réponse complète ou partielle n'a été observée (délai de réponse de 2,1 mois dans les deux groupes). La durée médiane de la réponse a été de 4,3 mois (IC<sub>95%</sub> [1,4 ; 15,4]) dans le groupe chimiothérapie et a été non atteinte dans le groupe pembrolizumab.

## **08.2 Qualité de vie des patients**

Compte tenu du caractère ouvert et exploratoire des analyses sur la qualité de vie, aucune conclusion ne peut être retenue et les résultats ne sont pas détaillés dans ce document.

<sup>11</sup> EPAR KEYTRUDA – EMA/H/C/003820/III/0023/G. Page 51/146. Disponible en ligne: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500236601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf)

<sup>12</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit KEYTRUDA. Disponible en ligne : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données issues de l'étude clinique KEYNOTE-045

La population de tolérance (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) a été de 266 patients dans le groupe pembrolizumab et 255 patients dans le groupe chimiothérapie. Au 07/09/2016, après un suivi médian de 14,1 mois, la durée médiane de traitement était de 3,45 mois dans le groupe pembrolizumab et 1,54 mois dans le groupe chimiothérapie.

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 248/266 patients (93,2%) dans le groupe pembrolizumab et 250/255 patients (98%) dans le groupe chimiothérapie.

Les EI les plus fréquents (> 10%) ont été notamment, dans le groupe pembrolizumab comparativement au groupe chimiothérapie : la neutropénie (0% versus 16,9%), l'anémie (17,3% versus 35,7%), le prurit (23,3% versus 5,5%), l'alopécie (0,8% versus 38,8%), la fatigue (25,9% versus 33,7%) et la constipation (18,8% versus 31,8%).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 8,3% dans le groupe pembrolizumab et 12,5% dans le groupe chimiothérapie. La raison la plus fréquente d'arrêt du traitement a été une pneumonie (1,9%) dans le groupe pembrolizumab et une neuropathie périphérique (3,6%) dans le groupe chimiothérapie.

Au moins un EI de grade 3 à 5 a été observé chez 52,3% des patients dans le groupe pembrolizumab et 62,7% des patients dans le groupe chimiothérapie. L'incidence des EI graves a été comparable entre le groupe pembrolizumab (39,1%) et le groupe chimiothérapie (40,8%).

#### Principaux EI d'intérêt particulier

Les effets indésirables d'origine immunologique ont concerné 16,9% (45/266) des patients du groupe pembrolizumab et 7,5% (19/255) des patients du groupe chimiothérapie, dont 10 patients ayant eu une réaction liée à la perfusion dans le groupe chimiothérapie et 2 dans le groupe pembrolizumab. La majorité de ces événements a été d'intensité de grade faible ou modéré (grade 1 à 2). Un total de 7 patients a arrêté le traitement par pembrolizumab suite à un EI d'origine immunologique. Les principaux effets indésirables d'origine immunologique ont été : hypothyroïdie, hyperthyroïdie et pneumopathie inflammatoire (cf. ci-dessous). Un patient traité par pembrolizumab est décédé pour cause de myopathie inflammatoire d'origine immunologique (1<sup>er</sup> cas rapporté de myopathie inflammatoire avec pembrolizumab).

Hypothyroïdie et hyperthyroïdie : l'incidence des hypo- et hyperthyroïdies a été respectivement de :

- 6,4% (17/266) et 3,8% (10/266) dans le groupe pembrolizumab,
- 1,2% (3/255) et 0,4% (1/255) dans le groupe chimiothérapie.

Pneumopathie inflammatoire : un total de 12 patients a présenté une pneumopathie inflammatoire (incluant les termes MedDRA « pneumopathie inflammatoire » et « pneumopathie interstitielle diffuse ») dont : 11 patients (3,8%) dans le groupe pembrolizumab et 1 patient (0,4%) dans le groupe chimiothérapie. Un patient traité par pembrolizumab est décédé pour cause de pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique.

### 8.3.2 Données issues des PSUR

Un nouveau signal concernant le risque de sarcoïdose a été confirmé par le PRAC lors de l'évaluation du PSUR couvrant la période du 04/03/2016 au 03/09/2016. Un total de 16 cas de sarcoïdose, dont 13 cas graves ont été identifiés après la commercialisation. Il existe une plausibilité biologique pour la survenue d'une sarcoïdose (événement d'origine immunologique) et cet effet indésirable est déjà listé pour l'ipilimumab et le nivolumab. Le PRAC a demandé l'ajout de cet effet indésirable en rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP avec la fréquence "rare". Le

rapport bénéfice-risque a été considéré comme restant positif à l'issue de l'évaluation du dernier PSUR<sup>13</sup>.

### 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version 14.1 du 10/11/2017)

**Tableau 4 : Points de suivi particulier pour KEYTRUDA**

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets indésirables d'origine immunologique (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathie incluant maladie inflammatoire de l'hypophyse, de la thyroïde et diabète, uvéite, myosite, pancréatite, myocardite, réactions cutanées sévères, syndrome de Guillain-Barré) ;</li> <li>- Réactions liées à la perfusion ;</li> <li>- Rejet de greffe d'organe solide après traitement par pembrolizumab chez les patients greffés.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Risques potentiels identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perforation gastro-intestinale consécutive à une colite ;</li> <li>- Complications sévères d'une greffe allogénique de cellules souches chez les patients ayant reçu KEYTRUDA pour des hémopathies malignes ;</li> <li>- Immunogénicité.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Information manquante</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance chez les patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère ;</li> <li>- Tolérance chez les patients avec insuffisance rénale sévère ;</li> <li>- Tolérance chez les patients avec maladie auto-immune systémique active ;</li> <li>- Tolérance chez les patients infectés par le VIH, le virus de l'hépatite B ou C ;</li> <li>- Tolérance en pédiatrie ;</li> <li>- Effets sur la reproduction et l'allaitement ;</li> <li>- Tolérance à long terme ;</li> <li>- Tolérance chez les patients d'origine ethniques diverses ;</li> <li>- Interactions pharmacodynamiques potentielles avec les immunosuppresseurs systémiques ;</li> <li>- Tolérance chez les patients avec antécédents d'hypersensibilité à un autre anticorps monoclonal ;</li> <li>- Tolérance chez les patients avec antécédents d'effet indésirable de grade 3 d'origine immunologique avec l'ipilimumab nécessitant l'utilisation de corticoïdes pour une durée &gt; 12 semaines, ou d'effet indésirable menaçant le pronostic vital avec l'ipilimumab ou effet indésirable avec ipilimumab en cours.</li> </ul> |

## 08.4 Résumé & discussion

L'évaluation du pembrolizumab 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 repose sur une étude de phase III (KEYNOTE-045), randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine).

L'étude KEYNOTE-045 a inclus 542 patients, dont 270 ont été randomisés dans le groupe pembrolizumab et 272 dans le groupe chimiothérapie.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (7/09/2016), après un suivi médian de 14,1 mois, la médiane de survie globale dans la population générale (co-critère de jugement principal) a été de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab versus 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 2,9 mois en faveur du pembrolizumab (HR = 0,73 (IC95% [0,59 ; 0,91], p= 0,002). Dans le sous-groupe des patients avec expression PD-L1 ≥ 10%, les résultats ont été semblables : la médiane de survie globale a été de 8,0 mois (IC<sub>95%</sub> [5,0 ; 12,3]) dans le groupe pembrolizumab et de 5,2 mois (IC<sub>95%</sub> [4,0 ; 7,4]) dans le groupe chimiothérapie (HR=0,57 IC95% [0,37 ; 0,88] ; p = 0,005, inférieur au seuil prédéfini de 0,0065, différence statistiquement significative en faveur du pembrolizumab). Une revue des décès survenus dans les premiers mois de suivi, montre un nombre de décès plus élevé dans le groupe pembrolizumab (43 décès) par rapport au groupe

<sup>13</sup> PSUSA Pembrolizumab (4 March 2016 to 3 September 2016). Scientific conclusions. Disponible en ligne: EMEA/H/C/PSUSA/00010403/201609

chimiothérapie (24 décès) dans les 2 premiers mois. Sur la base d'une analyse d'expert, à titre exploratoire, le risque relatif est de 1,8 ([IC95% 1,13 à 2,9] ;  $p=0,012$ ), soit une augmentation du risque absolu de décès de 7,10% ([IC95% 1,55% à 12,7%]).

La présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours) ont été identifiés, à ce jour, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce<sup>11,12</sup>.

A cette date, aucune différence en termes de survie sans progression (co-critère de jugement principal) n'a été mise en évidence (HR=0,98, IC<sub>95%</sub> [0,79 ; 1,22] ;  $p= 0,416$ , supérieur au seuil prédéfini de 0,0151, NS).

A titre descriptif, le 18/01/2017, dans une analyse intermédiaire non prévue au protocole, effectuée après un suivi médian de 18,5 mois et observation de 366 décès (nombre proche de celui requis pour l'analyse finale soit 370 décès), après un suivi médian de 18,5 mois, les médianes de survie globale ont été identiques à celles relevées au 07/09/2016 pour les deux groupes (HR = 0,70 IC95% [0,57 ; 0,86] dans la population ITT).

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (07/09/2016), après un suivi médian de 14,1 mois, le taux de réponse globale dans la population générale a été de: 21,1% dans le groupe pembrolizumab (IC<sub>95%</sub> [16,4 ; 26,5], 57/270 dont 38 réponses partielles et 19 réponses complètes) et 11,4% dans le groupe chimiothérapie (IC<sub>95%</sub> [7,9 ; 15,8], 31/272 dont 22 réponses partielles et 9 réponses complètes).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de la survie globale en fonction des sous-groupes planifiés (analyse exploratoire en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha), à l'exception de certains sous-groupes (cf. annexe). Aucun seuil d'expression de PD-L1 pour l'utilisation du pembrolizumab n'a été spécifié dans l'indication sur la base des analyses effectuées dans les sous-groupes en fonction du taux d'expression de PD-L1.

L'analyse finale de l'étude KEYNOTE 045 n'est pas disponible à ce jour (rapport prévu pour le troisième trimestre 2018).

Compte tenu du caractère ouvert et exploratoire des analyses sur la qualité de vie, aucune conclusion ne peut être retenue.

Concernant la tolérance, l'incidence des événements indésirables (EI) et des EI graves a été comparable entre le groupe pembrolizumab et le groupe chimiothérapie (93 à 98% d'EI et 40% d'EI graves). Les EI les plus fréquents (> 10%) ont été notamment, dans le groupe pembrolizumab comparativement au groupe chimiothérapie : la neutropénie (0% versus 16,9%), l'anémie (17,3% versus 35,7%), le prurit (23,3% versus 5,5%), l'alopécie (0,8% versus 38,8%), la fatigue (25,9% versus 33,7%) et la constipation (18,8% versus 31,8%).

L'incidence des EI conduisant à l'arrêt du traitement a été également comparable entre les groupes chimiothérapie (12,5%) et pembrolizumab (8,3%).

Les effets indésirables d'origine immunologique (notamment hypothyroïdie, hyperthyroïdie, pneumopathie inflammatoire et réactions liées à la perfusion) ont été plus nombreux dans le groupe pembrolizumab : ils ont concernés 16,9% (45/266) des patients dans le groupe pembrolizumab : versus 7,5% (19/255) dans le groupe chimiothérapie. Le profil de tolérance du pembrolizumab dans cette étude est concordant avec celui connu pour cette spécialité. Les risques importants identifiés au PGR sont les effets indésirables d'origine immunologique et les réactions liées à la perfusion (cf. paragraphe 8.3.3).

## **Discussion :**

Au total, le pembrolizumab en tant que traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine a démontré par rapport à une monochimiothérapie (taxanes, vinflunine) un gain sur le co-critère principal survie globale (+2,9 mois, HR = 0,73 IC95% [0,59 ; 0,91]) et une absence de différence sur le 2<sup>ème</sup> co-critère principal survie sans progression.

Ce bénéfice sur la survie globale est à mettre en regard d'un nombre de décès plus élevé dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe chimiothérapie dans les 2 premiers mois de traitement et d'une absence de donnée robuste sur la qualité de vie. La présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie inférieur à 90 jours) ont été identifiés, à ce jour, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce. Il est à noter que les patients avec métastases cérébrales et ceux ayant un Performance Status ECOG de 2 ont été peu représentés dans l'étude.

De plus, il n'existe pas, à ce jour, de critères cliniques ou biologiques permettant d'identifier, a priori, les patients répondeurs, qui ont été 21% dans le groupe pembrolizumab.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase III démontrant un gain en survie globale d'environ 3 mois avec le pembrolizumab par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents (taxanes ou vinflunine), il est attendu un impact de KEYTRUDA sur la morbi-mortalité, cependant cet impact est limité en raison du risque plus élevé de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie. L'impact sur la qualité de vie n'est pas à ce jour démontré en raison du caractère ouvert de l'étude.

En conséquence, KEYTRUDA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert identifié.

## 08.5 Programme d'études

Une étude de phase III, randomisée, contrôlée évaluant le pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement en association ou non à la chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients ayant un carcinome urothélial avancé ou métastatique éligibles ou non à la chimiothérapie à base de sels de platine est en cours (**KEYNOTE-361** – rapport d'étude attendu pour le deuxième trimestre 2019).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Jusqu'à récemment, seule la vinflunine (JAVLOR) disposait d'une AMM en seconde ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Les recommandations européennes de l'ESMO 2014<sup>3</sup> proposent, en cas de progression tardive (> 12 mois), un retraitement par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas de progression précoce (< 12 mois) une des trois options : traitement par vinflunine ou un taxane ou bien l'inclusion dans un essai clinique. Quant aux recommandations européennes de l'EAU 2016<sup>14</sup> (european association of urology) et françaises du CCAFU 2016<sup>15</sup> (Comité de cancérologie de l'association française d'urologie), elles proposent un traitement par vinflunine ou bien l'inclusion dans un essai clinique.

Depuis juin 2017, le nivolumab (OPDIVO) a obtenu une AMM en seconde ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. Il est rappelé que le nivolumab ne dispose pas de donnée comparative par rapport aux protocoles de chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>16</sup>.

---

<sup>14</sup> Witjes A, Lebre T, Compérat EM et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2017;71:462-75

<sup>15</sup> Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Progrès en Urologie 2016 ; 27, Suppl. 1 : S67-S92.

<sup>16</sup> Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase II trial. Lancet Oncol. 2017; 18:312-322.

L'atezolizumab (TECENTRIQ) a également été autorisé en 2ème ligne et plus (AMM du 21/09/2017) et est en cours d'évaluation à la CT. Il est rappelé que l'atezolizumab n'a pas démontré sa supériorité sur la survie globale par rapport aux protocoles de chimiothérapie en 2ème ligne de traitement<sup>17</sup>.

Les recommandations américaines proposent le traitement par pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab ou durvalumab (pas d'AMM en Europe à ce jour) en seconde ligne ou à défaut un traitement par un taxane ou par gemcitabine ou par pemetrexed (à noter que la vinflunine n'est pas disponible aux USA)<sup>4</sup>.

### **Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique**

KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne).

Cependant le risque plus élevé de décès précoce (dans les deux premiers mois de traitement) en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en considération pour la prescription de KEYTRUDA. La présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine ont été identifiés, à ce jour, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce.

## **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 carcinome urothélial est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses en deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- ▀ KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne). Cependant le risque plus élevé de décès précoce (dans les deux premiers mois de traitement) en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en compte pour la prescription de KEYTRUDA.

#### ▀ Intérêt de santé publique:

Compte tenu de :

- la gravité du carcinome urothélial, en particulier au stade localement avancé non résécable ou métastatique,
- la faible incidence de la maladie,
- des données cliniques d'efficacité et de tolérance démontrant un gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie (+2,9 mois), avec un risque de décès augmenté par rapport à la chimiothérapie dans les deux premiers mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs au pembrolizumab,
- du caractère ouvert de l'étude pivot, ne permettant pas d'étudier les données de qualité de vie des patients,

---

<sup>17</sup> Powles T, Durán I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2017; disponible en ligne : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)

- l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins, KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA est important 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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KEYTRUDA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine » et aux posologies de l'AMM.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (gain absolu de 2,9 mois),
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans cette étude réalisée en ouvert,
- le risque plus élevé de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie observé dans cette étude,

la Commission considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

## 010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA est constituée de l'ensemble des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

En France, en 2015, l'incidence du cancer de la vessie a été estimée à 12 305 cas<sup>1</sup>. Par ailleurs les cancers de la vessie sont métastatiques d'emblée dans 5% des cas (soit 615 patients)<sup>18</sup>. Lors du diagnostic initial de cancer de la vessie, environ 75 à 85%<sup>19</sup>, sont des tumeurs non infiltrant le muscle vésical (TVNIM), soit 9 352 patients (80%).

60 à 70% des patients récidiveront la première année et 10 à 20% (soit 935 à 1870 patients ou 15%) progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques<sup>19</sup>.

Les tumeurs infiltrant le muscle vésical (TVIM) représentent 15 à 25% des tumeurs au diagnostic (soit 2338 patients ou 20%), elles sont associées à un envahissement ganglionnaire dans 20 à 60 % des cas (soit 467 à 1402 patients) et à un risque élevé de décès par métastases à distance<sup>19</sup>.

Par conséquent, le nombre de patients au stade avancé ou métastatique peut être estimé à 3887 patients au maximum.

Le pourcentage d'échec à une première ligne a été de 59% dans les études<sup>20</sup>, soit au maximum 2293 patients susceptibles de recevoir un traitement de seconde ligne.

<sup>18</sup> Fletcher A, Choudhury A et Alam N. Metastatic bladder cancer: a review of current management. ISRN Urol 2011 ; 2011: 545241

<sup>19</sup> Pfister C, Rouprêt C, Neuzillet Y et al. Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013; 23 : S105-25.

<sup>20</sup> Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised multinational, multicentre phase III study. J Clin Oncol 2000; 18: 3068-77.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse effectuée à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) pour la période 2013-2014 qui suggère une population cible de 2000 patients par an environ.

La population cible de KEYTRUDA dans cette indication est donc estimée à **2 300 patients** par an au maximum.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission souligne que KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne), en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce en comparaison à la chimiothérapie.

La Commission recommande la mise en place d'un registre des patients traités par KEYTRUDA afin de surveiller et de documenter les facteurs pronostiques et prédictifs de la mortalité précoce observée en deuxième ligne de traitement et plus.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Si une étude existante permet de répondre à un ou plusieurs de ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.

La Commission recommande également la mise en commun des données individuelles de tous les patients traités par anticorps anti PD-1/PD-L1 afin d'identifier les facteurs prédictifs de réponse et le cas échéant les facteurs pronostiques et prédictifs de mortalité précoce.

## ➤ Critères RECIST 1.1

| Type de réponse           | Evaluation des lésions cibles                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Réponse complète          | Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm                                                 |
| Réponse partielle         | Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'instauration.                                                                                                                                  |
| Progression de la maladie | Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5mm <sup>2</sup> en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'instauration. |
| Maladie stable            | Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.                                                                                    |
| Inconnu                   | Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.                                                                                                     |

➤ **Analyses en sous-groupes sur le critère principal de survie globale – étude KEYNOTE 045 (deuxième analyse intermédiaire au 07/09/2016)**

