



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 3 JUIN 2020

#### *pembrolizumab*

**KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**  
**KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion**

#### **Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .

#### ► Quel progrès ?

KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ainsi qu'en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) apporte un progrès thérapeutique par rapport au protocole EXTREME dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients en première ligne de traitement, la Commission de Transparence dans son avis du 10 février 2010 a reconnu le protocole EXTREME comme un traitement standard des patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, en considérant que la supériorité de la spécialité ERBITUX (cétuximab) en association à une

chimiothérapie à base de sel de platine par rapport à une chimiothérapie à base de sel de platine seule a été établie dans ces situations (récidivantes et/ou métastatiques) en termes de survie globale.

### **Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie/ association à la chimiothérapie**

KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie est indiqué dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures<sup>1</sup> métastatique ou récidivant non résecable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .

En effet, sa supériorité en monothérapie ou en association à la chimiothérapie a été démontrée vis-à-vis d'un comparateur acceptable (protocole EXTREME) sur la survie globale, chez des patients en bon état général avec une tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ , mais sans impact sur la survie sans progression.

Compte tenu du design de l'étude KEYNOTE-048 multi-bras, qui n'a pas été construit pour comparer KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie versus KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie chez les patients avec un CPS  $\geq 1$ , cette étude ne permet pas de hiérarchiser les deux schémas de traitement dans cette population.

Bien que l'étude KEYNOTE-048 ait testé la sous population CPS  $\geq 20$ , avec des résultats disponibles dans ce sous-groupe -en complément des résultats disponibles dans la population CPS  $\geq 1$ - la Commission considère que le seuil de 20 ne devrait pas être utilisé en pratique clinique pour déterminer l'éligibilité du patient à la prise en charge par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, conformément à son AMM. En effet, la randomisation a été réalisée en fonction du seuil TPS  $\geq$  ou  $< 50\%$  et on ne peut pas quantifier de façon formelle l'apport de KEYTRUDA dans le sous-groupe des patients avec un score CPS entre 1 et 20. L'EMA a d'ailleurs retenu pour l'AMM un score global de CPS  $\geq 1$ .

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement entre KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie chez les patients avec CPS  $\geq 1$  se fasse en prenant en compte :

- l'état général du patient,
- le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à l'association,
- le statut d'hyperprogresseur avec une masse tumorale menaçante notamment proche de gros vaisseaux qui pourrait orienter le choix vers KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie par rapport à la monothérapie (avis d'expert).

Enfin la Commission souligne qu'aucune donnée n'est disponible dans le cancer nasopharyngé, qui était un critère de non-inclusion dans l'étude KEYNOTE-048.

<sup>1</sup> Cancers des voies aérodigestives supérieures (le cancer de la tête et du cou étant la traduction anglaise « Head and Neck »)

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée <sup>2</sup>	« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) <sup>3</sup> métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq 1$ »
SMR	Important, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS $\geq 1$ <ul style="list-style-type: none"> <li>- en monothérapie</li> <li>- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU)</li> </ul>
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>En monothérapie en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math></u></li> </ul> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport au protocole EXTREME, considéré comme un comparateur acceptable, sur la survie globale (critère de jugement principal) avec un gain absolu de 2 mois dans cette population (HR = 0,78 ; IC95% = [0,64 ; 0,96] ; p=0,00855 &lt; seuil de 0,0109)</li> <li>- du profil de tolérance favorable de cette monothérapie par rapport au protocole EXTREME,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la survie sans progression (critère de jugement principal),</li> <li>- l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,</li> </ul> <p>KEYTRUDA en monothérapie apporte une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole EXTREME chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>En association à la chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math></u></li> </ul> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) + chimiothérapie à base de platine et 5-FU par rapport au protocole EXTREME, considéré comme un comparateur acceptable sur la survie globale (critère de jugement principal) avec un gain absolu de 3,2 mois dans cette population (HR = 0,65 ; IC 95% = [0,53 ; 0,80] ; p=0.00002 &lt; seuil de 0,0026)</li> <li>- d'un surcroît de toxicité dans le cadre de son association à la chimiothérapie notamment l'incidence des EI graves (59,8% versus 49,1%)</li> <li>- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la survie sans progression (critère de jugement principal)</li> <li>- et l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,</li> </ul> <p>KEYTRUDA en association à la chimiothérapie à base de platine et 5-FU apporte une amélioration de service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole EXTREME chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math>.</p>
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie est indiqué dans le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures

<sup>2</sup> Cette indication correspond à l'AMM du médicament. A noter que la demande initiale du laboratoire était dans un périmètre différent, établi sur la base du score CPS.

<sup>3</sup> Cancers des voies aérodigestives supérieures (le cancer de la tête et du cou étant la traduction anglaise « Head and Neck »)

métastatique ou récidivant non résécable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .

En effet, sa supériorité en monothérapie ou en association à la chimiothérapie a été démontrée vis-à-vis d'un comparateur acceptable (protocole EXTREME) sur la survie globale, chez des patients en bon état général avec une tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ , mais sans impact sur la survie sans progression.

Compte tenu du design de l'étude KEYNOTE-048 multi-bras, qui n'a pas été construit pour comparer KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie *versus* KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie chez les patients avec un CPS  $\geq 1$ , cette étude ne permet pas de hiérarchiser les deux schémas de traitement dans cette population.

Bien que l'étude KEYNOTE-048 ait testé la sous population CPS  $\geq 20$ , avec des résultats disponibles dans ce sous-groupe -en complément des résultats disponibles dans la population CPS  $\geq 1$ - la Commission considère que le seuil de 20 ne devrait pas être utilisé en pratique clinique pour déterminer l'éligibilité du patient à la prise en charge par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, conformément à son AMM.

En effet, la randomisation a été réalisée en fonction du seuil TPS  $\geq$  ou  $< 50\%$  et on ne peut pas quantifier de façon formelle l'apport de KEYTRUDA dans le sous-groupe des patients avec un score CPS entre 1 et 20. L'EMA a d'ailleurs retenu pour l'AMM un score global de CPS  $\geq 1$ .

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement entre KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie chez les patients avec CPS  $\geq 1$  se fasse en prenant en compte :

- l'état général du patient,
- le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à l'association,
- le statut d'hyperprogresseur avec une masse tumorale menaçante notamment proche de gros vaisseaux qui pourrait orienter le choix vers KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie par rapport à la monothérapie (avis d'expert).

Enfin la Commission souligne qu'aucune donnée n'est disponible dans le cancer nasopharyngé, qui était un critère de non-inclusion dans l'étude KEYNOTE-048.

Population cible

Entre 5 073 et 6 156 patients avec des tumeurs qui expriment le PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **KEYTRUDA (pembrolizumab) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans une nouvelle indication**. Cette extension d'indication de l'AMM a été obtenue le 14/11/2019 avec le libellé suivant : « *en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$*  ».

Dans le cadre de cette demande, le laboratoire sollicite le remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) :

- en monothérapie dans un périmètre restreint par rapport à celui de l'AMM (limité aux patients exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 20$ ). Les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec CPS < 20 sont exclus,
- et en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$  (= périmètre de l'AMM).

Dans ces indications, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau II en monothérapie par rapport au protocole EXTREME<sup>4</sup> chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS  $\geq 20$  et une ASMR de niveau III en association à la chimiothérapie par rapport au protocole EXTREME chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 CPS  $\geq 1$ .

KEYTRUDA (pembrolizumab) est une immunothérapie spécifique développée pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs, en bloquant la liaison entre le récepteur PD-1 (programmed death-1) et ses ligands (PD-L1, PD-L2).

A noter que KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) obtenue le 04/09/2018 : « KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50$  % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. ». **Le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette extension d'indication (Avis de la CT du 05 juin 2019)**. Par conséquent, KEYTRUDA n'est pas remboursable dans cette indication.

## 02 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 adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1). »

« 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. »

---

<sup>4</sup> Cetuximab + chimiothérapie à base de platine avec du 5-fluorouracile = protocole EXTREME  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis définitif

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. »

« KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. »

« 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 (voir rubrique 5.1). »

« 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 et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$  (voir rubrique 5.1) »

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50$  % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). »

« KEYTRUDA en association à l'axitinib est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé (voir rubrique 5.1) »

**« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$  (voir rubrique 5.1 du RCP). »**

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

### Test PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC, de carcinome urothélial ou de CETEC

Les patients atteints de CETEC ou de carcinome urothélial non préalablement traité doivent être sélectionnés par la présence d'une expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1 du RCP).

#### Posologie

La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

La dose recommandée de KEYTRUDA dans le cadre d'un traitement en association est de 200 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

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. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Avec près de 17 700 nouveaux cas estimés en France en 2018, les cancers des voies aérodigestives supérieures (dit de la tête et du cou de la traduction anglaise « Head and Neck ») se situent ainsi au 5<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents en France.

En France en 2018<sup>5</sup>, l'incidence des cancers localisés au niveau « Lèvre - cavité orale - pharynx » métropolitaine était estimée à 13 692 nouveaux cas et ceux au niveau du larynx à 3160 nouveaux cas, soit près de 16 852 patients au total. Environ 95% de ces cancers étant de type épidermoïde<sup>6</sup>, ils concernent 16 009 patients par an. Le nombre de décès estimés est de 3 822 et de 950 patients par an. Plus de 70% des cancers du tête et du cou sont liés à la consommation d'alcool et de tabac. D'autres facteurs de risques existent tels que le virus du papillome humain (HPV) pour le cancer de l'oropharynx.

Les cancers des voies aérodigestives supérieures se situent ainsi au 5<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents en France.

La prise en charge du patient atteint d'un cancer épidermoïde des voies aérodigestives en rechute ou métastatique repose avant tout sur un algorithme de prise en charge basé principalement sur l'état général et fonctionnel du patient, ses comorbidités ainsi que son stade, et la localisation de la tumeur primitive et des éventuelles métastases. Lorsque la rechute est localisée, la chirurgie est préconisée pour les tumeurs opérables, ou la radiothérapie pour les tumeurs non opérables ou en cas de refus du patient de la chirurgie (volonté de conservation du larynx notamment).

Chez les patients sans traitement préalable par sels de platine, ou avec un intervalle sans progression > 6 mois depuis le dernier platine, le traitement standard a été établi en 2008 à la suite des résultats de l'étude EXTREME<sup>7</sup>. L'ajout de cetuximab à la chimiothérapie à base de platine avec du 5-fluorouracile (protocole EXTREME) a prolongé significativement la médiane de survie globale de 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie à 10,1 mois dans le groupe qui a reçu une chimiothérapie plus le cetuximab.

Les recommandations récentes du NCCN<sup>8</sup> citent le pembrolizumab en monothérapie ou associé à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) comme une nouvelle option thérapeutique en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures pour les cancers métastatiques ou les récidives non résécables.

---

<sup>5</sup> Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. site internet : <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>6</sup> EPAR OPDIVO

<sup>7</sup> Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008; 359(11):1116–1127.

<sup>8</sup> NCCN Guidelines 2020 Head and Neck Cancers. <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/head-and-neck.pdf>

Le pronostic des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures récurrent ou métastatique est généralement médiocre. En dépit des traitements disponibles, la médiane de survie globale dans la plupart des séries est de 6 à 12 mois selon les facteurs liés au patient et à la maladie<sup>9</sup>.  
**De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert.**

---

<sup>9</sup> Brockstein B, Vokes E (2017) Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. In: Basow D (ed) UpToDate. UpToDate, Waltham  
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique  
Avis définitif

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les traitements recommandés et utilisés en première ligne dans le traitement des patients atteints de carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures récidivant non résécable et/ou métastatique, utilisés en monothérapie ou en association.

Les sels de platine, le 5-FU, le docétaxel, le cétuximab (thérapie ciblée) et le méthotrexate sont les principales molécules utilisées dans le cadre de protocoles.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>ERBITUX</b> (cétuximab)  <i>Merck Serono</i>	Non	Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association à la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.	10/02/2010	Important	ERBITUX en association à une chimiothérapie à base de platine apporte <u>une ASMR modérée (niveau III)</u> en termes d'efficacité dans le traitement du carcinome épidermoïde des VADS récidivant et/ou métastatique.	Oui
<b>Spécialités à base de 5-FU*</b>	Non	Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures	Non applicable car inscription datant avant le décret de 1999 qui régit l'évaluation du SMR et l'ASMR			Oui
<b>Spécialités à base de carboplatine*</b>	Non	Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures				Oui
<b>Spécialités à base de cisplatine*</b>	Non	Cancer de la sphère ORL				Oui
<b>TAXOTERE</b> (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i> <b>et génériques</b>	Non	Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures				Oui
<b>Spécialités à base de méthotrexate*</b>	Non	Cancer de la tête et du cou métastatique ou récurrent				

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

La chirurgie et la radiothérapie comme traitement primaire sont des options thérapeutiques de référence dans certaines situations cliniques.

L'indication faisant l'objet de la demande porte sur les situations cliniques où la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas des options possibles.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments cités dans le tableau, utilisés dans le cadre de protocoles.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours*	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM-
Pays-Bas	Oui	Mono : PD-L1 CPS $\geq$ 20 Combo : PD-L1 CPS $\geq$ 1
Belgique	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

\* En janvier 2020 le NICE (Royaume Uni) n'a pas recommandé la prise en charge de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer de la tête et du cou. Toutefois, l'évaluation est en cours. [\[lien hypertexte\]](#)

Aux Etats-Unis, KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cancer du cou et de la tête est indiqué :

- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant, non résécable ;
- en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 [avec un CPS  $\geq$  1], déterminé par un test approuvé par la FDA ;
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant, avec progression ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire s'appuie sur les données de l'étude (KEYNOTE-048) pour demander le remboursement dans les deux sous-indications revendiquées suivantes :

« KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable

- en monothérapie en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq$  20 (périmètre plus restreint que l'AMM).<sup>10</sup>
- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq$  1 (indication de l'AMM).

L'étude KEYNOTE 048 est une étude de phase III, réalisée en ouvert, randomisée, en trois groupes parallèles et incluant un total de 882 patients. Son objectif était de démontrer la non-infériorité ou la supériorité du pembrolizumab en monothérapie *versus* le groupe comparateur (traitement par chimiothérapie avec le protocole EXTREME), et la supériorité ou la non-infériorité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) *versus* le même groupe comparateur (traitement par chimiothérapie avec le protocole EXTREME) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude KEYNOTE-048

**L'étude KEYNOTE 048 n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie versus le pembrolizumab en association à la chimiothérapie.**

<b>Référence</b>	<b>Burtness B. and al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study, Lancet Oct 2019<sup>11</sup></b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02358031
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, de supériorité et de non-infériorité <sup>12</sup> , randomisée, multicentrique, conduite en ouvert, en trois groupes parallèles, comparant pembrolizumab en monothérapie <u>ou</u> en association à une chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine + 5-FU) au protocole EXTREME (association de cetuximab + cisplatine ou carboplatine + 5-FU), chez des patients adultes en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement, atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable.
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de pembrolizumab en monothérapie ou en association à une chimiothérapie (platine + 5-FU) <i>versus</i> le protocole EXTREME (association de cetuximab + platine + 5-FU) en termes de survie globale et survie sans progression (critères de jugement principaux) chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, non éligible à un traitement local, et n'ayant pas reçu de traitement systémique <sup>13</sup> pour une maladie récidivante ou métastatique (situation de 1 <sup>ère</sup> ligne) dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS $\geq$ 20, chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS $\geq$ 1 et chez l'ensemble des patients quel que soit leur seuil d'expression de PD-L1.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date du premier patient inclus : 20 avril 2015 Date du dernier patient inclus : 17 janvier 2017 Date de <i>cut-off</i> de la deuxième l'analyse intermédiaire : 13 juin 2018

<sup>10</sup> Le laboratoire sollicite le remboursement de KEYTRUDA dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM. L'indication de l'AMM étant : « KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 **avec un CPS  $\geq$  1** (voir rubrique 5.1) ».

<sup>11</sup> Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Barbara Burtness, Kevin J. Harrington, Richard Greil, Denis Soulières, Makoto Tahara, Gilberto de Castro, Jr, Amanda Psyrrri, Neus Basté, Prakash Neupane, Åse Bratland, et al. Lancet. 2019 Oct 31 Published online 2019 Oct 31. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7

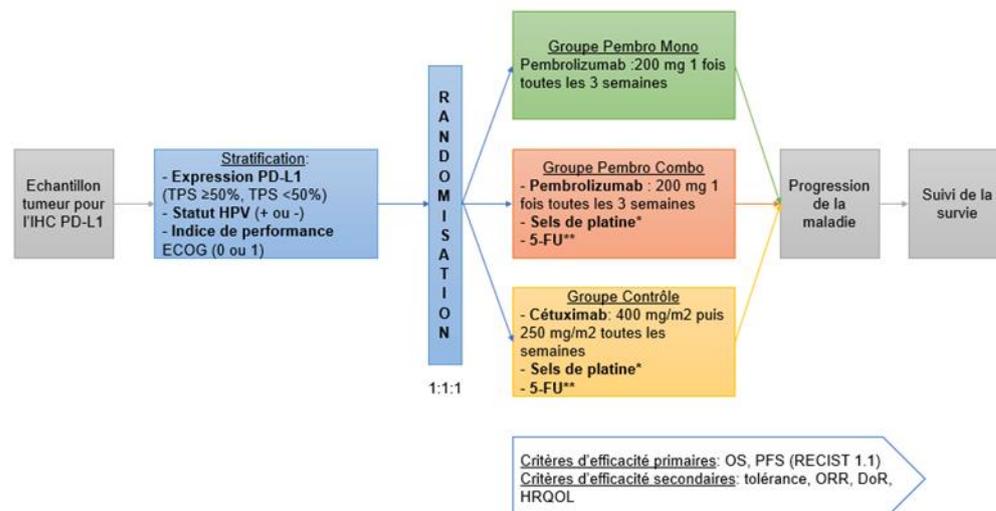
<sup>12</sup> La non-infériorité a été testée pour deux hypothèses sur la survie globale, dans les deux groupes expérimentaux (KEYTRUDA en monothérapie et en association à la chimiothérapie par rapport au groupe contrôle, dans la population totale (quel que soit le seuil d'expression PD-L1).

<sup>13</sup> Un traitement systémique administré depuis plus de 6 mois avant la signature du consentement et administré dans le cadre d'un traitement multimodal pour une maladie localement avancée, était autorisé

	<p>Date de <i>cut-off</i> de l'analyse finale : 25 février 2019</p> <p>A noter qu'une interruption de l'inclusion a eu lieu entre le 13 août 2015 et le 2 octobre 2015 après l'inclusion de 20 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et le constat de 3 décès dans ce groupe de patients. L'étude a été conduite dans 229 centres de 37 pays dont 59 centres en Europe (aucun centre en France n'est concerné).</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (oropharynx, cavité orale, hypopharynx et larynx (patients exclus si nasopharynx)), confirmé histologiquement ou cytologiquement, incurable par un traitement loco-régional, et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour une maladie récidivante ou métastatique. Un traitement systémique administré depuis plus de 6 mois avant la signature du consentement et administré dans le cadre d'un traitement multimodal pour une maladie localement avancée, était autorisé.</li> <li>- Lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1, telle qu'évaluée radiologiquement par l'investigateur,</li> <li>- Tissu tumoral disponible pour déterminer le seuil d'expression de PD-L1 par immunohistochimie,</li> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans,</li> <li>- Statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1,</li> <li>- Résultat du test HPV<sup>14</sup> par immunohistochimie de la protéine p 16 disponible pour les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx (les patients souffrants d'un cancer de la cavité orale, hypopharynx, ou larynx étaient considérés comme HPV négatifs),</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients éligibles pour une prise en charge curative,</li> <li>- Progression dans les 6 mois suivant un traitement à visée curative d'un cancer localement avancé,</li> <li>- Radiothérapie (ou autre thérapie non systémique) dans les deux semaines avant la randomisation,</li> <li>- Espérance de vie inférieure à 3 mois et/ou progression rapide de la maladie,</li> <li>- Métastases cérébrales symptomatiques et/ou méningite carcinomateuse,</li> <li>- Antécédent de traitement immunologique ciblant le PD-1, PD-L1/PD-L2</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p><u>Méthode de randomisation</u></p> <p>La randomisation a été réalisée selon un ratio 1 :1 :1.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'indice de performance ECOG (0 vs. 1) ;</li> <li>- Le statut HPV (<i>Human Papillomavirus</i>) pour le cancer de l'oropharynx (positif vs. négatif);</li> <li>- Le seuil d'expression tumorale de PD-L1 (TPS &lt; 50% vs. <math>\geq</math> 50%).</li> </ul> <p>A noter que la randomisation n'a pas été stratifiée sur les valeurs seuil d'expression de PD-L1 CPS de 1 et 20.</p>

<sup>14</sup> Test immunohistochimique CINtec p16 (Ventana) pour révéler une surexpression de la protéine p16 (cut-off de positivité à 70%)

## Schéma de l'étude



IHC: immunohistochimie, \*sels de platine: cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> 1 fois toutes les 3 semaines 6 cycles, ou carboplatine AUC cible 5 mg/mL/min 1 fois toutes les 3 semaines. \*\*5-FU: 5 fluorouracile, 1 000 mg/m<sup>2</sup>/jour, J1 à J4 en continu, 1 fois toutes les 3 semaines, 6 cycles. ORR : Objective Response Rate, DoR: duration of response, HRQOL: health-related quality of life.

La réponse tumorale et la survie sans progression étaient déterminées en aveugle par un CRI (comité de revue indépendant), selon les critères RECIST 1.1. Cette évaluation a été réalisée à l'inclusion, à la 9<sup>ème</sup> semaine après randomisation, puis toutes les 6 semaines jusqu'à 1 an, et après 1an toutes les 9 semaines. Les patients étaient ensuite contactés toutes les 12 semaines pour l'évaluation de la survie globale, jusqu'au décès du patient ou retrait de son consentement ou perdu de vue, ou fin de l'étude.

## Traitements étudiés

### Groupes de traitement

Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir un des traitements suivants :

- **Groupe pembrolizumab en monothérapie\*** :
  - Pembrolizumab 200 mg (J1 de chaque cycle) toutes les 3 semaines (Q3W),
- **Groupe pembrolizumab + chimiothérapie :**
  - Pembrolizumab 200 mg (J1 de chaque cycle) toutes les 3 semaines (Q3W) \*,
  - Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles ou carboplatine, AUC cible 5 mg/mL/min une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles,
  - 5-Fluorouracile (5-FU) 1 000 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J4 pour chaque cycle, en IV, pendant 6 cycles.
- **Groupe contrôle (protocole EXTREME) :**
  - Cétuximab, 1 dose initiale de 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 2 heures suivie de 250 mg/m<sup>2</sup> pendant 1 heure, toutes les semaines à J1, J8 et J15 pour chaque cycle (cycle de 3 semaines),
  - Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles ou carboplatine, AUC cible 5 mg/mL/min une injection IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles,
  - 5-Fluorouracile (5-FU) 1 000 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J4 pour chaque cycle, en IV, pendant 6 cycles.

Le sel de platine (carboplatine ou cisplatine) administré dans le cadre du traitement pembrolizumab + chimiothérapie ou du protocole EXTREME était laissé au choix de l'investigateur.

A noter qu'en monothérapie, la posologie de KEYTRUDA préconise soit une dose de 200 mg toutes les 3 semaines, soit une dose de 400 mg toutes les 6 semaines.

### Durée de traitement :

#### Pembrolizumab en monothérapie ou en association

Le pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression confirmée de la maladie ou toxicité inacceptable et avait une durée de traitement maximale de 35 cycles (2 ans environ).

	<p>Les patients traités par pembrolizumab (monothérapie ou en association à la chimiothérapie) ayant une progression radiologique mais cliniquement stables<sup>15</sup> pouvaient poursuivre le traitement de l'étude, à la discrétion de l'investigateur, jusqu'à ce que la progression soit confirmée par un examen d'imagerie réalisé au moins 28 jours après le premier examen d'imagerie ayant montré la progression.</p> <p><i>Phase de retraitement</i><sup>16</sup> : Les patients ayant arrêté le traitement par pembrolizumab après l'atteinte des 35 cycles de traitement (2 ans) prévus au protocole ou ceux ayant obtenu une réponse complète (RC) de leur maladie pouvaient recevoir une année de traitement supplémentaire par pembrolizumab, à la discrétion de l'investigateur, si leur maladie progressait après l'arrêt du traitement et si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucun traitement anticancéreux n'avait été administré depuis la dernière dose de pembrolizumab ;</li> <li>- le patient remplissait les paramètres de tolérance listés dans les critères d'inclusion et d'exclusion ;</li> <li>- l'étude était toujours en cours.</li> </ul> <p><u>Cétuximab</u> Le kétuximab pouvait être poursuivi après la phase de traitement de 6 cycles en monothérapie, comme traitement d'entretien, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p><u>Chimiothérapie</u> Un maximum de 6 cycles était autorisé pour l'administration de la chimiothérapie à base de platine et 5-FU.</p> <p>Le cross-over n'était pas permis dans l'étude.</p>
<p><b>Critères de jugement principaux</b></p>	<p><b><u>Critères de jugement principaux :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale (SG)</b> : délai entre la randomisation et le décès quelle que soit la cause ; les patients pour lesquels un décès n'a pas été documenté à la date de point ont été censurés à la date du dernier contact.</li> <li>- <b>Survie sans progression (SSP)</b> : délai entre la randomisation et la première progression de la maladie, documentée par le CRI (selon les critères RECIST v1.1), ou le décès quelle que soit la cause, selon le premier événement.</li> </ul>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><b><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></b></p>

<sup>15</sup> La stabilité clinique était définie par :

- L'absence de signes et de symptômes indiquant une progression clinique significative de la maladie (incluant une dégradation des paramètres biologiques),
- L'absence de dégradation de l'indice de performance ECOG,
- L'absence de progression rapide de la maladie ou de tumeur progressive au niveau de sites anatomiques critiques (par exemple, compression de la moelle épinière) nécessitant une intervention médicale alternative urgente.

<sup>16</sup> Tous les patients qui arrêtaient leur traitement avec une maladie stabilisée ou un meilleur résultat étaient éligibles pour recevoir un an additionnel de traitement par pembrolizumab en cas de progression après l'arrêt du traitement.

Cette période de re-traitement était possible pour les patients qui remplissaient les critères suivants :

- Patients ayant arrêté le traitement initial après l'atteinte d'une réponse complète confirmée évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.1 et ayant reçu :
  - au moins 24 mois du traitement de l'étude avant l'arrêt du traitement,
  - au moins 2 doses de pembrolizumab/placebo au-delà de la date à laquelle la réponse complète a été confirmée,

OU

- Patients ayant obtenu une maladie stable, une réponse partielle ou complète et ayant arrêté le traitement d'étude après l'atteinte des 35 cycles du traitement d'étude (environ 2 ans) pour des raisons autres que la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité

ET

- présentant une progression évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.1 et confirmée par le CRI après l'arrêt du traitement initial et :
- n'ayant reçu aucun nouveau traitement anticancéreux après la dernière dose de traitement, et
- remplissant tous les critères liés à la tolérance listés dans les critères d'inclusion et aucun de ceux listés dans les critères de non inclusion, ET en cas d'essai est toujours en cours.

Une réponse objective ou une progression de la maladie survenant durant la phase de retraitement n'était pas considéré pour l'analyse principale des critères de jugement.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Taux de réponse objective (ORR)</b> : proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle (évalués par le CRI, selon les critères RECIST version 1.1).</li> <li>- <b>Proportion de patients sans progression</b> à 6 mois et à 12 mois (évalués par le CRI, selon les critères RECIST version 1.1).</li> <li>- <b>Qualité de vie</b> évaluée par les deux questionnaires EORTC QLQ-C30 (spécifique du cancer) et son module complémentaire EORTC QLQ-LC35 (spécifique du cancer de la tête et du cou) et le score EQ-5D<sup>17</sup>.</li> <li>- <b>Tolérance</b></li> </ul>																																								
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>L'étude a été conçue pour démontrer une différence entre les deux groupes sur les co-critères de jugement principaux (SG et SSP).</p> <p>Les hypothèses retenues pour le calcul de la taille de l'échantillon pour la survie globale (SG) ont été les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une durée médiane de SG de 10 mois dans le groupe contrôle,</li> <li>- Un Hazard Ratio de 0,6 chez les patients CPS <math>\geq 20</math>, de 0,65 chez les CPS <math>\geq 1</math>, de 0,7 chez tous les patients pour les hypothèses de supériorité et de 0,85 chez tous les patients pour les hypothèses de non-infériorité,</li> <li>- Un période d'inclusion de 21 mois,</li> <li>- Un minimum de 23 mois de suivi,</li> <li>- Un taux annuel de sortie d'essai estimé à 2%.</li> </ul> <p>Les hypothèses retenues pour le calcul de la taille de l'échantillon pour la survie sans progression (SSP) ont été les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une durée médiane de SSP de 6 mois dans le groupe contrôle</li> <li>- Un Hazard Ratio (HR) de 0,58 chez les patients CPS <math>\geq 20</math> de 0,59 chez les CPS <math>\geq 1</math>, de 0,6 chez tous les patients pour les hypothèses de supériorité et de 0,85 chez tous les patients pour les hypothèses de non-infériorité,</li> <li>- Un période d'inclusion de 21 mois,</li> <li>- Un minimum de 9 mois de suivi à l'AI1 et de 17 mois à l'AI2,</li> <li>- Un taux annuel de sortie d'essai estimé à 5%.</li> </ul> <p><u>Puissance des tests statistiques</u></p> <p>Le nombre d'évènements nécessaires, la puissance, le HR estimé et le risque alpha unilatéral pour l'analyse finale de la SSP et de la SG sont présentés dans le tableau ci-dessous.</p> <table border="1" data-bbox="475 1290 1428 1962"> <thead> <tr> <th>Hypothèses</th> <th>Nombre d'évènements nécessaires</th> <th>Puissance</th> <th>HR détecté Risque alpha unilatéral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>SSP</b></td> </tr> <tr> <td><b>H1</b> (P. vs Contrôle), <b>H4</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS <math>\geq 20</math></td> <td>237</td> <td>90%</td> <td>HR 0,58 Alpha initial = 0,0019</td> </tr> <tr> <td><b>H2</b> (P. vs Contrôle), <b>H5</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS <math>\geq 1</math></td> <td>378</td> <td>98,6%</td> <td>HR 0,59 Alpha réalloué = 0,0019</td> </tr> <tr> <td><b>H3</b> (P. vs Contrôle) Chez tous les patients</td> <td>474</td> <td>99,6%</td> <td>HR 0,6 Alpha réalloué = 0,0019</td> </tr> <tr> <td><b>H6</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez tous les patients</td> <td>474</td> <td>97,7%</td> <td>HR 0,6 Alpha initial = 0,0002</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>SG</b></td> </tr> <tr> <td><b>H7</b> (P. vs Contrôle), <b>H11</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS <math>\geq 20</math></td> <td>222</td> <td>90,5%</td> <td>HR 0,6 Alpha initial = 0,007</td> </tr> <tr> <td><b>H8</b> (P. vs Contrôle), <b>H12</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS <math>\geq 1</math></td> <td>359</td> <td>94,3%</td> <td>HR 0,65 Alpha réalloué = 0,007</td> </tr> <tr> <td><b>H9</b> (P. vs Contrôle), <b>H13</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez tous les patients Hypothèses de non-infériorité</td> <td>455</td> <td>87,85%</td> <td>HR 0,85 (non-infériorité) Alpha initial = 0,007 pour P.+C.  Alpha réalloué = 0,007 pour P.</td> </tr> </tbody> </table>	Hypothèses	Nombre d'évènements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral	<b>SSP</b>				<b>H1</b> (P. vs Contrôle), <b>H4</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 20$	237	90%	HR 0,58 Alpha initial = 0,0019	<b>H2</b> (P. vs Contrôle), <b>H5</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 1$	378	98,6%	HR 0,59 Alpha réalloué = 0,0019	<b>H3</b> (P. vs Contrôle) Chez tous les patients	474	99,6%	HR 0,6 Alpha réalloué = 0,0019	<b>H6</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez tous les patients	474	97,7%	HR 0,6 Alpha initial = 0,0002	<b>SG</b>				<b>H7</b> (P. vs Contrôle), <b>H11</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 20$	222	90,5%	HR 0,6 Alpha initial = 0,007	<b>H8</b> (P. vs Contrôle), <b>H12</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 1$	359	94,3%	HR 0,65 Alpha réalloué = 0,007	<b>H9</b> (P. vs Contrôle), <b>H13</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez tous les patients Hypothèses de non-infériorité	455	87,85%	HR 0,85 (non-infériorité) Alpha initial = 0,007 pour P.+C.  Alpha réalloué = 0,007 pour P.
Hypothèses	Nombre d'évènements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral																																						
<b>SSP</b>																																									
<b>H1</b> (P. vs Contrôle), <b>H4</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 20$	237	90%	HR 0,58 Alpha initial = 0,0019																																						
<b>H2</b> (P. vs Contrôle), <b>H5</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 1$	378	98,6%	HR 0,59 Alpha réalloué = 0,0019																																						
<b>H3</b> (P. vs Contrôle) Chez tous les patients	474	99,6%	HR 0,6 Alpha réalloué = 0,0019																																						
<b>H6</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez tous les patients	474	97,7%	HR 0,6 Alpha initial = 0,0002																																						
<b>SG</b>																																									
<b>H7</b> (P. vs Contrôle), <b>H11</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 20$	222	90,5%	HR 0,6 Alpha initial = 0,007																																						
<b>H8</b> (P. vs Contrôle), <b>H12</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez les patients PD-L1 CPS $\geq 1$	359	94,3%	HR 0,65 Alpha réalloué = 0,007																																						
<b>H9</b> (P. vs Contrôle), <b>H13</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez tous les patients Hypothèses de non-infériorité	455	87,85%	HR 0,85 (non-infériorité) Alpha initial = 0,007 pour P.+C.  Alpha réalloué = 0,007 pour P.																																						

<sup>17</sup> Le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie, de la douleur et de la déglutition ainsi que l'évolution des scores de qualité de vie entre l'inclusion et la semaine 15 sont les deux critères d'évaluation de la qualité de vie mesurée dans l'étude.

	<b>H10</b> (P. vs Contrôle), <b>H14</b> (P. + C. vs Contrôle) Chez tous les patients Hypothèses de supériorité	455	90,4%	HR 0,7 Alpha réalloué = 0,007
P. Pembrolizumab et P+C Pembrolizumab + chimiothérapie				
<p>Le recrutement d'environ 825 patients était nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude. Au total 882 patients ont été randomisés dans cette étude.</p> <p>Les prévalences des sous-population exprimant le biomarqueur PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> et CPS <math>\geq 20</math> étaient estimées à 80% et 50% de la population totale respectivement.</p>				
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Population d'analyse</u>          Les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la population en intention de traiter (population ITT), définie par tous les patients randomisés ; les patients étaient analysés selon le traitement alloué lors de la randomisation.</p> <p>Les analyses de la tolérance ont été réalisées sur la population ASaT (as treated, telle que traitée) définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Les patients ont été analysés selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u>          Les courbes de SSP et de SG ont été tracées par la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les deux traitements sont testées par un test Log-Rank stratifié (critères de stratification utilisés pour la randomisation).          Les Hazard Ratio (HR), accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés en utilisant un modèle de Cox à risque proportionnel stratifié (critères de stratification utilisés pour la randomisation) avec la méthode d'Efron.          La méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen a été utilisée pour comparer les taux de réponse objective (critère secondaire) entre les deux groupes de traitement en prenant en compte les facteurs de stratification</p> <p>Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été menées sur les deux critères de jugement principaux (SSP et SG) en fonction des variables suivantes : les facteurs de stratification, le seuil d'expression tumorale de PD-L1 défini par le CPS (CPS <math>\geq 20</math> vs. <math>&lt; 20</math> et CPS <math>\geq 1</math> vs. <math>&lt; 1</math>), l'âge (<math>&lt; 65</math> ans vs. <math>\geq 65</math> ans), le sexe, l'origine ethnique (caucasien vs. non caucasien), la région (Etats-Unis d'Amérique vs. Europe vs. Reste du monde), le tabagisme (jamais vs. ancien vs. actuel) et le statut de la maladie (récurrent vs. métastatique).</p> <p>Les analyses de l'efficacité (SG, SSP) de pembrolizumab en monothérapie vs. contrôle et de pembrolizumab en association à la chimiothérapie vs. contrôle ont été réalisées séquentiellement sur la population ITT avec un contrôle du risque alpha (cf. Contrôle du risque alpha ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS <math>\geq 20</math> ;</li> <li>- Chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> ;</li> <li>- Chez l'ensemble des patients, quel que soit leur statut PD-L1 CPS</li> </ul> <p>Au total 14 hypothèses ont été testées : 6 hypothèses pour la survie sans progression et 8 hypothèses pour la survie globale.</p> <p><u>Hypothèses pour la survie sans progression (SSP)</u>          Hypothèses H1, H2, H3 : supériorité en SSP évaluée chez les patients PD-L1 CPS <math>\geq 20</math>, CPS <math>\geq 1</math>, chez les tous les patients quel que soit le seuil d'expression de PD-L1, entre un des groupes expérimental (pembrolizumab monothérapie) et le traitement standard ;</p> <p>Hypothèses H4, H5, H6 : supériorité en SSP évaluée chez les patients PD-L1 CPS <math>\geq 20</math>, CPS <math>\geq 1</math>, chez les tous les patients quel que soit le seuil d'expression de PD-L1, entre un des groupe expérimental (pembrolizumab en association à la chimiothérapie) et le traitement standard ;</p> <p><u>Hypothèses pour la survie globale (SG)</u></p>			

Hypothèses H7, H8, H10 : supériorité en SG évaluée chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 20$ , CPS  $\geq 1$ , chez les tous les patients quel que soit le seuil d'expression de PD-L1, entre un des groupes expérimental (pembrolizumab monothérapie) et le traitement standard ;

Hypothèses H11, H12, H14 : supériorité en SG évaluée chez les patients chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 20$ , CPS  $\geq 1$ , chez les tous les patients quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 entre un des groupes expérimental (pembrolizumab en association à la chimiothérapie) et le traitement standard ;

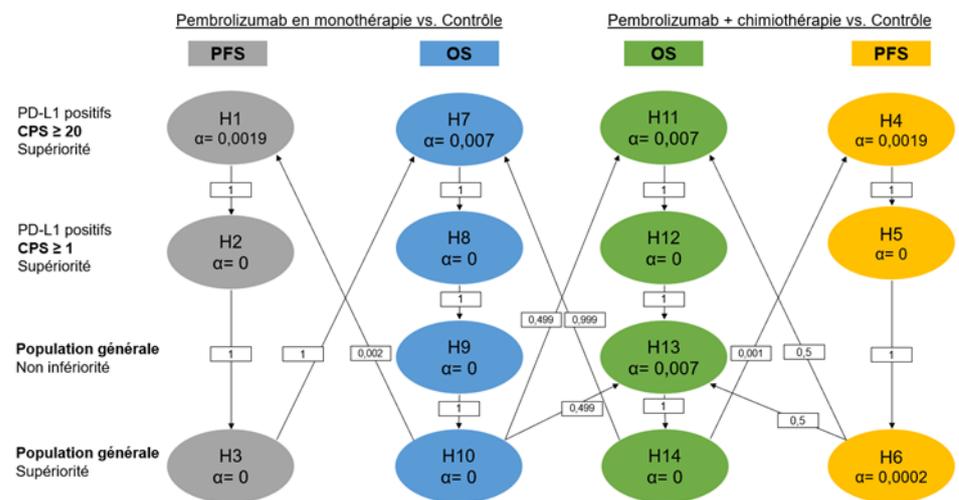
Hypothèses H9 et H13 : non-infériorité en SG (borne de non-infériorité de  $<1,2$ ) évaluée chez les tous les patients quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 entre un des groupes expérimental (pembrolizumab monothérapie) H9 ou (pembrolizumab en association à la chimiothérapie) H13 et le traitement standard ;

**Contrôle du risque alpha (analyse séquentielle)**

Le risque alpha global a été contrôlé à 0,025 en unilatéral et réparti de la façon suivante entre les hypothèses testées :

- 0,0019 attribué pour chaque hypothèse sur la SSP du groupe pembrolizumab en monothérapie vs. groupe contrôle (H1) et du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. groupe contrôle (H4) chez les patients CPS  $\geq 20$ ,
- 0,0002 attribué pour l'hypothèse sur la SSP du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. groupe contrôle chez tous les patients (H6),
- 0,007 attribué pour chaque hypothèse sur la SG du groupe pembrolizumab en monothérapie vs. groupe contrôle (H7) et du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. groupe contrôle (H11) chez les patients CPS  $\geq 20$ ,
- 0,007 attribué à l'hypothèse de non-infériorité sur la SG du pembrolizumab + chimiothérapie vs. groupe contrôle chez tous les patients (H13).

La stratégie d'allocation et réallocation du risque alpha aux autres hypothèses selon la séquence de test est décrite dans la figure ci-dessous :



**A noter que :**

Pour tester les hypothèses de supériorité sur la SSP du groupe pembrolizumab en monothérapie vs le traitement standard (en gris), le risque alpha alloué chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 20$  (H1) pouvait être réalloué chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 1$  (H2) puis chez tous les patients (H3), si les hypothèses nulles étaient rejetées.

Pour tester les hypothèses de supériorité sur la SSP du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs le traitement standard (en jaune), le risque alpha alloué chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 20$  (H4) pouvait être réalloué chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 1$  (H5) puis chez tous les patients (H6), si les hypothèses nulles étaient rejetées.

L'hypothèse H6 (SSP du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs le traitement standard chez tous les patients) pouvait être testée de manière indépendante avec un risque alpha pré-alloué de 0,02%.

Si une des hypothèses H3 ou H6 était rejetée, le risque alpha alloué sur ces hypothèses était réalloué aux hypothèses sur la SG.

Pour tester les hypothèses sur la SG du groupe pembrolizumab en monothérapie vs le traitement standard (en bleu), le risque alpha était alloué dans l'ordre suivant : supériorité de la SG chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 20$  (H7), puis supériorité de la SG chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 1$  (H8), puis non-infériorité de la SG chez tous les patients (H9), puis supériorité de la SG chez tous les patients (H10), si les hypothèses nulles étaient rejetées.

Si H10 était rejetée, alors le risque alpha était réattribué et distribué uniformément à H11 et H13 (s'ils n'étaient pas déjà significatifs) et une très petite fraction (0,002) était réallouée à H1.

L'hypothèse H13 (non-infériorité de la SG chez tous les patients) pouvait être testée de manière indépendante avec un risque alpha pré-alloué de 0,7%. Si l'hypothèse nulle était rejetée, alors le risque alpha de H13 pouvait être réattribué à H14.

Pour tester les hypothèses sur la SG du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs le traitement standard (en vert), le risque alpha était alloué dans l'ordre suivant des tests : supériorité de la SG chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 20$  (H11), puis supériorité de la SG chez les patients PD-L1 CPS  $\geq 1$  (H12), puis non-infériorité de la SG chez tous les patients (H13) puis supériorité de la SG chez tous les patients (H14), si les hypothèses nulles étaient rejetées

Si l'hypothèse nulle H14 était rejetée, le risque alpha était majoritairement réalloué à H7 s'il n'était pas déjà significatif et à H4 (très petite fraction à 0,001).

#### Analyses intermédiaires et finales

Trois analyses de l'efficacité ont été prévues au protocole, incluant deux analyses intermédiaires (AI1, AI2) et une analyse finale (AF) dans les 3 populations prédéfinies :

- SSP : les hypothèses étaient testées à l'AI1 ou à l'AI2 si la supériorité n'était pas démontrée à l'AI1,
- SG : les hypothèses étaient testées à l'AI1, à l'AI2 si la supériorité n'était pas démontrée à l'AI1 et à l'AF si la supériorité n'était pas démontrée à l'AI2.

Les événements attendus pour les analyses d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Analyse	Critère clé pour l'analyse	N événements attendus entre un des groupes expérimental (P. ou P.+C.) et le groupe comparateur	Délai estimé après la randomisation du 1 <sup>er</sup> patient	Objectif principal de l'analyse
AI1	SSP (analyse intermédiaire) SG (analyse intermédiaire)	~ 211 événements SSP chez les patients PD-L1 CPS $\geq 20$ <b>(H1 et H4)</b> ~ 337 événements SSP chez les patients PD-L1 CPS $\geq 1$ <b>(H2 et H5)</b> ~ 423 événements SSP chez tous les patients (H3 et H6) ~ 171 décès chez les patients PD-L1 CPS $\geq 20$ <b>(H7 et H11)</b> ~ 278 décès chez les patients PD-L1 CPS $\geq 1$ <b>(H8 et H12)</b>	~ 30 mois	Supériorité sur la SSP et la SG

		<p>~ 352 décès chez tous les patients pour la non-infériorité (H9 et H13)</p> <p>~ 352 décès chez tous les patients pour la supériorité (H9 et H13)</p>		
<b>AI2</b>	<p>SSP (analyse finale)</p> <p>SG (analyse intermédiaire)</p>	<p>~ 237 événements SSP chez les patients PD-L1 CPS ≥ 20</p> <p>~ 378 événements SSP chez les patients PD-L1 CPS ≥ 1</p> <p>~ 474 événements SSP chez tous les patients</p> <p>~ 205 décès chez les patients PD-L1 CPS ≥ 20</p> <p>~ 332 décès chez les patients PD-L1 CPS ≥ 1</p> <p>~ 421 décès chez tous les patients pour la non-infériorité</p> <p>~ 421 décès chez tous les patients pour la supériorité</p>	~ 38 mois	Supériorité sur la SSP (si non significatif à l'AI1) et la SG
<b>Analyse finale</b>	SG	<p>≥ 222 décès chez les patients PD-L1 CPS ≥ 20</p> <p>≥ 359 décès chez les patients PD-L1 CPS ≥ 1</p> <p>≥ 455 décès chez tous les patients</p>	~ 44 mois	Supériorité sur la SG

Afin de tenir compte de la multiplicité des hypothèses testées et des différentes analyses (AI1, AI2 et AF), une fonction de dépense du risque alpha a été utilisée (méthode de Hwang-Shih-DeCani (HSD)).

#### Principaux amendements au protocole.

Le protocole initial a fait l'objet de dix amendements dont notamment les principaux amendements suivants :

- Amendement n°5 du 5 août 2016 : suite à cet amendement l'évaluation de la survie globale (critère de jugement secondaire) est devenue un critère de jugement principal de l'étude. De plus, 3 seuils de PD-L1 CPS ont été introduit pour évaluer l'efficacité (PD-L1 avec un CPS ≥ 1, PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et PD-L1 avec un CPS ≥ 20). En conséquence, la taille de l'échantillon a été augmenté de 780 à 825 patients.
- Amendement n°7 du 17 mars 2017 : le seuil de PD-L1 avec un CPS ≥ 10 a été retiré des analyses. Seuls les seuils PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et PD-L1 avec un CPS ≥ 20 ont été conservés.
- Amendement n°9 du 9 novembre 2017 : la durée de réponse est devenue un critère exploratoire ; le plan d'analyse statistique a été mis à jour et la stratégie de multiplicité des analyses pour évaluer la survie globale et la survie sans progression avec pembrolizumab en association à la chimiothérapie dans la population exprimant le biomarqueur PD-L1 a été modifiée (intégration de nouvelles hypothèses sur la SG et la SP).
- Amendement n°10 du 11 janvier 2019 : modification pour indiquer le nombre d'événements attendus plutôt que le nombre d'événements requis.

## Résultats :

### Effectifs

Un total de 1228 patients ont été sélectionnés et 882 patients ont été randomisés (1:1:1) :

- 301 patients dans le groupe pembrolizumab en monothérapie,
- 281 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie,
- 300 patients dans le groupe contrôle (protocole EXTREME).

A noter que dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie, les inclusions ont été interrompues entre le 13 août 2015 et le 2 octobre 2015 en raison d'une recommandation externe du comité

scientifique de l'étude. Afin d'effectuer les analyses d'efficacité du groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. le groupe contrôle, 22 patients randomisés au cours de cette période dans le groupe contrôle n'ont pas été inclus dans les analyses. Ainsi, sur les 300 patients randomisés (population ITT) du groupe contrôle, 278 ont été analysés, ce qui correspond à une population ITT modifiée.

Figure 1. Flux des patients – Etude KEYNOTE-048 – Population ITT – A12 (13 juin 2018)

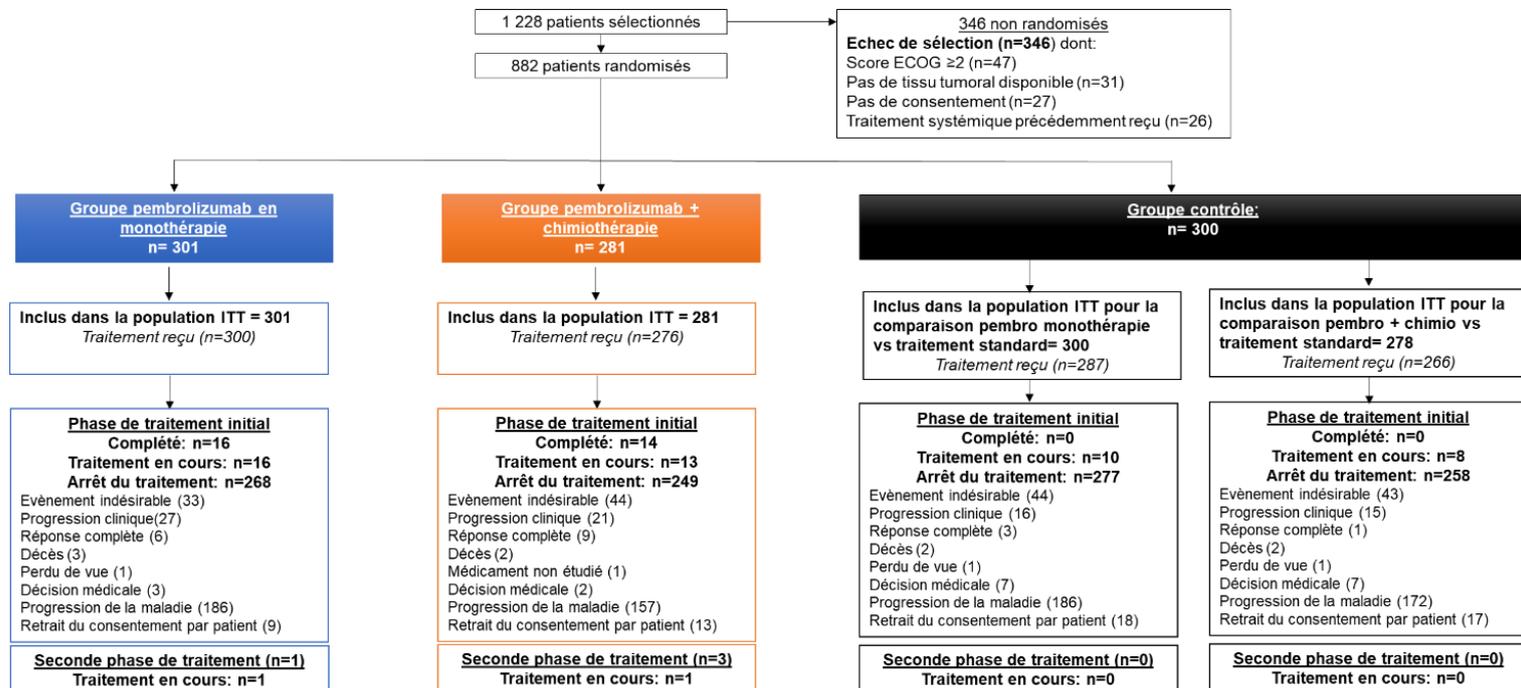
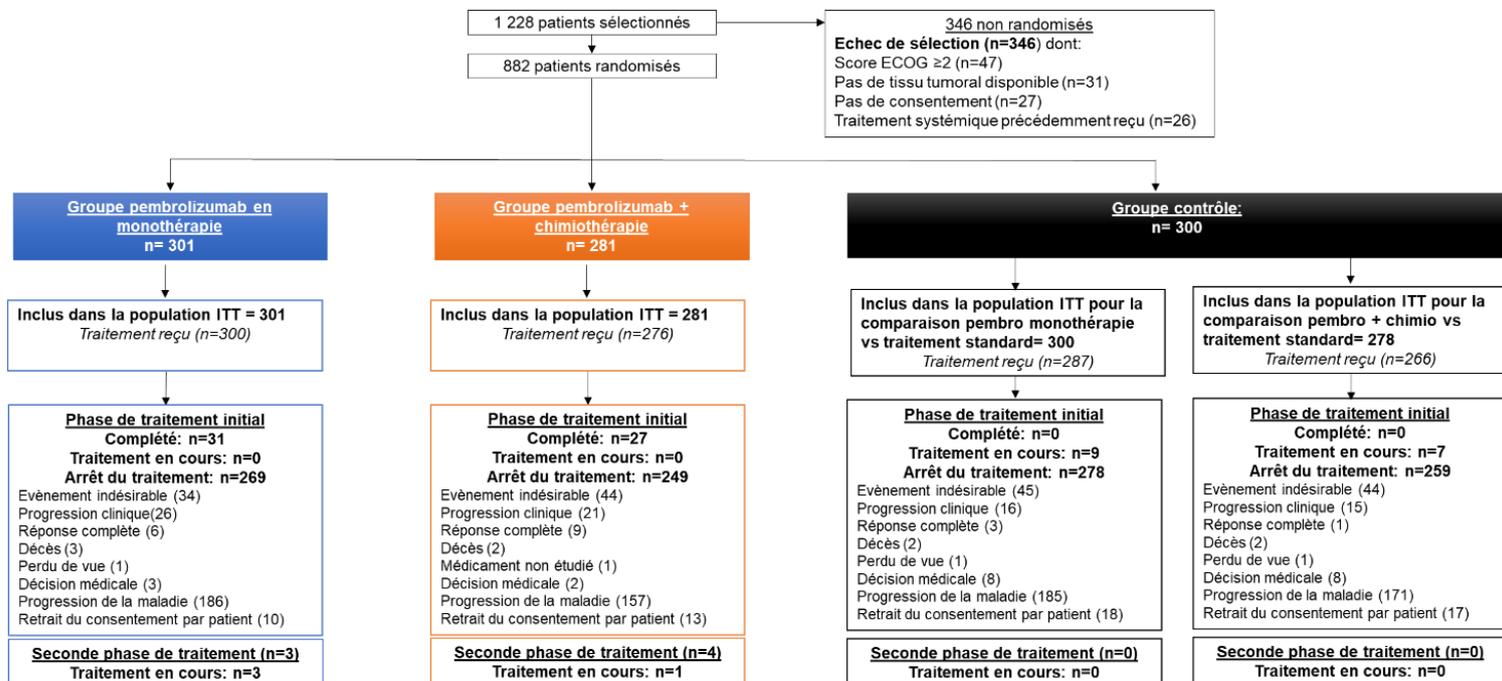


Figure 2. Flux des patients – Etude KEYNOTE-048 – Population ITT– AF (25 février 2019)



### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient majoritairement des hommes (83%), d'un âge médian de 61 ans. La majorité des patients étaient d'anciens fumeurs (62%) ou étaient toujours fumeurs (17%).

Les patients étaient en bon état général avec un statut de performance ECOG de 0 et 1 pour respectivement 39% et 60% des patients, et environ un patient sur 5 (21%) était HPV positif. La localisation tumorale la plus fréquente était l'oropharynx (38%), la cavité orale (30%), le larynx (20%) et l'hypopharynx (13%). Les cancers du nasopharynx n'ont pas été inclus de cette étude. Les deux tiers des patients étaient métastatiques à l'inclusion (70%).

Dans cette étude les patients ont été inclus quel que soit le niveau d'expression PD-L1. A l'inclusion, la distribution des patients en fonction du niveau d'expression tumorale de PD-L1 a été de 754/882 patients (85,4%) avec PD-L1 CPS  $\geq$  1, 381/882 (43,2%) patients dont la tumeur exprime le PD-L1 CPS  $\geq$ 20, et 5 patients avec un seuil d'expression inconnu.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT) – Etude KEYNOTE-048**

	Pembrolizumab monothérapie vs contrôle		Pembrolizumab + chimiothérapie vs contrôle		Total N = 882
	Pembrolizumab en monothérapie N = 301	Contrôle N = 300	Pembrolizumab + chimiothérapie N = 281	Contrôle N = 278	
<b>Age (ans)</b>					
Médiane (extrêmes)	62,0 (22 à 94)	61,0 (24 à 84)	61 (20 à 85)	61 (24 à 84)	
<b>Catégories, n (%)</b>					
< 65	190 (63,1)	195 (65)	180 (64,1)	181 (65,1)	565 (64,1)
$\geq$ 65	111 (36,9)	105 (35)	101 (35,9)	97 (34,9)	317 (35,9)
<b>Sexe masculin, n (%)</b>					
	250 (83,1)	261 (87)	224 (79,7)	242 (87,1)	735 (83,3)
<b>Tabagisme, n (%)</b>					
N'ayant jamais fumé	62 (20,6)	64 (21,3)	57 (20,3)	61 (21,9)	183 (20,8)
Ancien fumeur	186 (61,8)	193 (64,3)	168 (59,8)	179 (64,4)	547 (62,0)
Tabagisme actuel	53 (17,6)	41 (13,7)	56 (19,9)	36 (12,9)	150 (17,0)
<b>Statut de performance ECOG, n (%)</b>					
0	118 (39,2)	117 (39,0)	110 (39,1)	108 (38,8)	345 (39,1)
1	183 (60,8)	183 (61,0)	171 (60,9)	170 (61,2)	537 (60,9)
<b>Statut HPV</b>					
Positif	63 (20,9)	67 (22,3)	60 (21,4)	61 (21,9)	190 (21,5)
Négatif	238 (79,1)	233 (77,7)	221 (78,6)	217 (78,1)	692 (78,5)
<b>Région, n (%)</b>					
Amérique du Nord	75 (24,9)	62 (20,7)	60 (21,4)	59 (21,2)	197 (22,3)
Europe	87 (28,9)	105 (35)	88 (31,3)	94 (33,8)	280 (31,7)
Reste du monde	139 (46,2)	133 (44,3)	133 (47,3)	125 (45,0)	405 (45,9)
Autre	3 (1,0)	3 (1,0)	4 (1,4)	0	10 (1,1)
<b>Stade métastatique, n (%)</b>					
M0	85 (28,2)	97 (32,3)	80 (28,5)	91 (32,7)	262 (29,7)
M1	216 (71,8)	203 (67,7)	201 (71,5)	187 (67,3)	620 (70,3)
<b>Taille initiale de la tumeur, moyenne <math>\pm</math> ET (mm)</b>					
	75,9 $\pm$ 62,1	78,2 $\pm$ 66,7	82,3 $\pm$ 61,6	78,7 $\pm$ 67,7	
<b>Niveau d'expression de PD-L1 (TPS) n (%)</b>					
Fortement positif (TPS $\geq$ 50%)	67 (22,3)	66 (22,0)	66 (23,5)	62 (22,3)	199 (22,6)
Non fortement positif (TPS < 50%)	234 (77,7)	234 (78,0)	215 (76,5)	216 (77,7)	683 (77,4)
<b>Niveau d'expression de PD-L1 (CPS), n (%)</b>					
CPS $\geq$ 1	257 (85,4)	255 (85,0)	242 (86,1)	235 (84,5)	754 (85,4)
CPS < 1	44 (14,6)	45 (15,0)	39 (13,9)	43 (15,5)	128 (14,5)
<i>Ou</i>					
CPS $\geq$ 20	133 (44,2)	122 (40,7)	126 (44,8)	110 (39,6)	381 (43,2)
CPS < 20	167 (55,5)	175 (58,3)	154 (54,8)	165 (59,4)	496 (56,2)
Inconnu	1 (0,3)	3 (1,0)	1 (0,4)	3 (1,1)	5 (0,6)
<i>Ou</i>					
1 $\leq$ CPS < 20	124 (41,2)	133 (44,3)	116 (41,3)	125 (45,0)	373 (42,3)
<b>Localisation de la première tumeur, n(%)</b>					
Cavité orale	82 (27,2)	91 (30,3)	82 (29,2)	84 (20,3)	255 (28,9)
Larynx	74 (24,6)	61 (20,3)	46 (16,4)	56 (20,1)	181 (20,5)
Hypopharynx	38 (12,6)	39 (13,0)	44 (15,7)	36 (12,9)	121 (13,7)

Oropharynx	113 (37,5)	114 (38,0)	113 (40,2)	107 (38,5)	340 (38,5)
<b>Délai depuis la dernière thérapie à base de sels de platine (jours)</b>					
Patients avec données	132	137	130	130	399
Moyenne (ET)	766,3 (666,0)	887 (902,7)	795,0 (954,8)	893,5 (920,1)	
Médiane (intervalle)	518,5(193 ; 4 620)	596(119 ; 6 817)	457,5(146 ; 6 278)	585,5(119 ;681)	

### 7.1.1.1 KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie versus le groupe contrôle

#### - Critères de jugement principaux

#### ► **La survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, dans la population CPS ≥ 20, dans la population CPS ≥ 1, et dans la population ITT.**

##### ▪ Population avec un CPS ≥ 20 (population demandée au remboursement)

##### Hypothèse de SSP testée en supériorité lors de l'AI2 (13 juin 2018)

La survie sans progression chez les patients PD-L1 CPS ≥ 20 a été testée lors de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire (hypothèse H1). A cette date d'analyse (en date du 13 juin 2018), aucune différence statistique n'a été mise en évidence sur ce critère au seuil alpha prédéfini, la médiane de SSP a été de 3,4 mois (IC<sub>95%</sub> [3,2 ;3,8]) dans le groupe pembrolizumab en monothérapie et de 5,0 mois dans le groupe contrôle (IC<sub>95%</sub> [4,8 ;6,2] : HR = 0,99, IC<sub>95%</sub> = [0,75 ; 1,29] ; NS.

##### ▪ Population avec un CPS ≥ 1 et population en ITT

En l'absence de significativité dans la population PD-L1 CPS ≥ 20, la séquence hiérarchique des tests a été interrompue et, de ce fait, aucune conclusion ne peut être établie dans la population PD-L1 CPS ≥ 1, et dans la population ITT (hypothèses H2 et H3 non testées).

#### ► **La survie globale (SG), dans la population CPS ≥ 20, dans la population CPS ≥ 1, et dans la population ITT**

##### ▪ Population avec un CPS ≥ 20 (population demandée au remboursement)

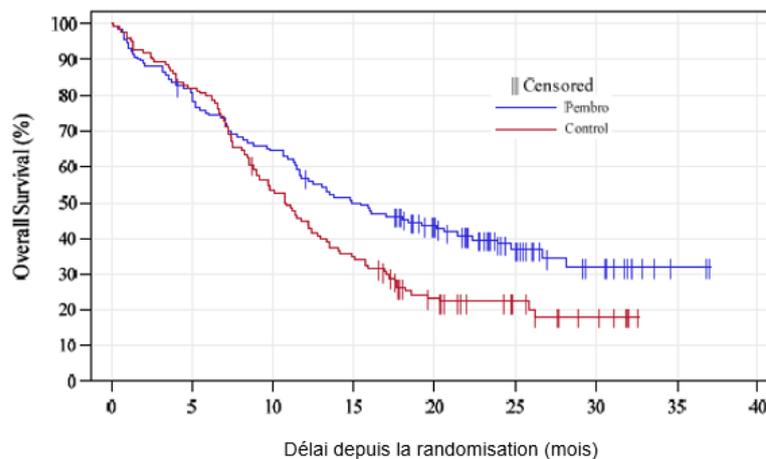
##### Hypothèse de SG testée en supériorité lors de l'AI2 (13 juin 2018)

A la date de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire prévue au protocole de ce critère (en date du 13 juin 2018) la médiane de SG a été de 14,9 mois dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (IC<sub>95%</sub> [11,6 ; 21,5]) et de 10,7 mois (IC<sub>95%</sub> [8,8 ;12,8]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 4,2 mois**, HR = 0,61 ; IC<sub>95%</sub> =[0,45 ; 0,83]; la valeur de p a été de 0,00074, inférieure à 0,0024, seuil de significativité statistique prédéfini pour cette analyse.

Cette analyse intermédiaire étant significative, elle est considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au protocole de l'étude.

Des résultats exploratoires (sans contrôle du risque alpha) issus des analyses en sous-groupes sont présentés en ANNEXE.

Figure 3. Etude KEYNOTE-048 (AI2) - Courbe de Kaplan-Meier sur la survie globale- population PD-L1 CPS $\geq$  20



Nombre à risque		0	5	10	15	20	25	30	35	40
Pembrolizumab	133	106	85	65	47	24	11	2	0	0
Contrôle	122	100	64	42	22	12	5	0	0	0

A noter que les courbes de survie se croisent à partir du 7<sup>ème</sup> mois.

- **Population avec un CPS  $\geq$ 1**

Hypothèse de SG testée en supériorité lors de l'AI2 (13 juin 2018)

A la date de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire prévue au protocole de ce critère (en date du 13 juin 2018) la médiane de SG a été de 12,3 mois dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (IC95% [10,8; 14,9]) et a été de 10,3 mois (IC95% [9,0 ;11,5]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 2 mois**, HR = 0,78 ; IC95% =[0,64 ; 0,96]; la valeur de p a été de 0.00855, inférieure à 0,0109, seuil de significativité statistique prédéfini pour cette analyse.

- **Population en ITT**

Hypothèse de SG testée en Non-Infériorité lors de l'AI2 (13 juin 2018)

A la date de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire (en date du 13 juin 2018), prévue au protocole de ce critère, en analyse principale en ITT, la médiane de SG a été de 11,6 mois dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (IC95% [10,5 ;13,6]) et a été de 10,7 mois (IC95% [9,3 ;11,7]), dans le groupe contrôle. Le hasard ratio (HR) a été de 0,85 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,03 (inférieure au seuil de non-infériorité de 1,2 prévu au protocole).

A noter que ce résultat n'a pas été conforté par une analyse réalisée dans la population per protocole. Par ailleurs, le choix du seuil de non-infériorité n'a pas été justifié.

La supériorité sur la survie globale, chez tous les patients quel que soit le niveau d'expression PD-L1 de la tumeur (population en ITT), n'a pas été démontrée que ce soit à la date de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire (13 juin 2018), ou à la date de l'analyse finale (25 février 2019).

Les résultats exploratoires (en l'absence de contrôle du risque alpha) issus des analyses en sous-groupes sont présentés en Annexes. A noter que pour le sous-groupe de patients avec PD-L1 CPS<1 HR=1,37 IC95% [0,86-2,2].

**Tableau 2. Pembrolizumab en monothérapie vs. contrôle. Survie globale à l'AI2 et l'AF (Analyse en ITT) – Etude KEYNOTE-048**

Traitement	N	Nombre d'événements (%)	Médiane en mois (IC95%)	vs. Contrôle		
				Hazard Ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>	Seuil de significativité statistique
<b>Patients PD-L1 CPS ≥20 – H7 Hypothèse de supériorité testée à l'AI2</b>						
Pembrolizumab en monothérapie	133	82 (61,7)	14,9 (11,6 ; 21,5)	<b>0,61 (0,45 ; 0,83)</b>	<b>0,00074</b>	<b>&lt;0,0024</b>
Contrôle	122	95 (77,9)	10,7 (8,8 ; 12,8)			
<b>Patients PD-L1 CPS ≥1 – H8 Hypothèse de supériorité testée à l'AI2</b>						
Pembrolizumab en monothérapie	257	177 (68,9)	12,3 (10,8 ; 14,9)	<b>0,78 (0,64 ; 0,96)</b>	<b>0,00855</b>	<b>&lt;0,0109</b>
Contrôle	255	206 (80,8)	10,3 (9,0 ; 11,5)			
<b>Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 – H9 Hypothèse de non-infériorité testée à l'AI2</b>						
Pembrolizumab en monothérapie	301	213 (70,8)	11,6 (10,5 ; 13,6)	<b>0,85 (0,71 ; 1,03)</b>	<b>0,0001399</b>	<b>&lt;0,0117</b>
Contrôle	300	240 (80,0)	10,7 (9,3 ; 11,7)			
<b>Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 –H10 Hypothèse de supériorité testée à l'AF</b>						
Pembrolizumab en monothérapie	301	237 (78,7)	11,5 (10,3 ; 13,4)	0,83 (0,70 ; 0,99)	NS	<0,0059
Contrôle	300	264 (88,0)	10,7 (9,3 ; 11,7)			

<sup>a</sup> Méthode de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> HR et IC 95% associé : modèle de Cox stratifié ; critères de stratification lors de la randomisation

<sup>c</sup> Valeur de p en situation unilatérale, test de log-rank

**SOURCE : Rapport d'étude**

- **Critères de jugement secondaire non hiérarchisés (à visée exploratoire) :**

Les résultats des critères de jugements secondaires non hiérarchisés sont présentés à titre exploratoire puisque n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha :

Chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥20 (population dans laquelle le remboursement est sollicité en monothérapie), le taux de réponse globale (TRO) observé a été de 23,3% (n=31) dont 7,5% en réponse complète avec pembrolizumab en monothérapie versus 36,1% (n=44) dont 3,3% en réponse complète avec le traitement standard.

Tous les résultats de l'analyse du taux de réponse globale (TRO) sont présentés en ANNEXE. La qualité de vie est présentée dans la rubrique 7.02 Qualité de vie.

**7.1.1.2 KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie vs. le groupe contrôle**

- **Critères de jugement principaux**

► **La survie sans progression évaluée par un CRI, dans la population CPS ≥ 20, dans la population CPS ≥ 1, dans la population ITT.**

▪ **Population avec un CPS ≥20**

**Hypothèse de SSP testée en supériorité lors de l'AI2 (13 juin 2018)**

La survie sans progression chez les patients PD-L1 CPS ≥ 20 a été testée lors de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire (hypothèse H4). A cette date d'analyse (en date du 13 juin 2018), aucune différence statistique n'a été mise en évidence sur ce critère au seuil alpha prédéfini, la médiane de SSP a été de 5,8 mois (IC95% [4,7 ; 7,6]) dans le groupe pembrolizumab en monothérapie et de 5,2 mois dans le groupe contrôle (IC95% [4,8 ; 6,2] : HR = 0,73, IC<sub>95%</sub> = [0,55 ; 0,97] ; NS.

- **Population avec un CPS ≥1 (population demandée au remboursement) et population en ITT**

Hypothèse de SSP testée en supériorité lors de l'AI2 (13 juin 2018)

En l'absence de significativité dans la population PD-L1 CPS ≥ 20, la séquence hiérarchique des tests a été interrompue et, de ce fait, aucune significativité statistique ne peut être établie dans la population PD-L1 CPS ≥ 1, et dans la population ITT (hypothèses H5 et H6 non testées).

► **La survie globale (SG), dans la population CPS ≥ 20, dans la population CPS ≥ 1, et dans la population ITT**

- **Population avec un CPS ≥20**

Hypothèse de SG testée en supériorité lors de l'AF (25 février 2019)

A la date de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire la significativité statistique n'a pas été atteinte.

A la date de l'analyse finale (en date du 25 février 2019) la médiane de SG a été de 14,7 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (IC95% [10,3 ; 19,3]) et a été de 11,0 mois (IC95% [9,2 ; 13,0]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 3,7 mois**, HR = 0,60 ; IC95% = [0,45 ; 0,82]; la valeur de p a été de 0.00044, inférieure à 0,0023, seuil de significativité statistique prédéfini pour cette analyse.

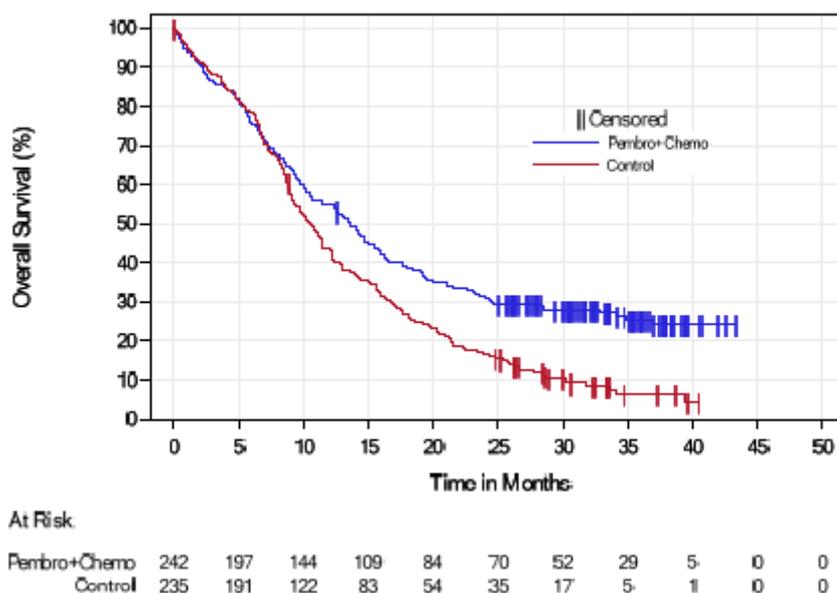
- **Population avec un CPS ≥1 (population demandée au remboursement)**

Hypothèse de SG testée en supériorité lors de l'AF (25 février 2019)

A la date de de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire la significativité statistique n'ayant pas été atteinte, la SG dans la population avec un CPS ≥1 n'a pas été testée.

A la date de l'analyse finale (en date du 25 février 2019) la médiane de SG a été de 13,6 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (IC95% [10,7 ; 15,5]) et a été de 10,4 mois (IC95% [9,1 ; 11,7]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 3,2 mois**, HR = 0,65 ; IC 95% =[0,53 ; 0,80]; la valeur de p a été de 0.00002, inférieure à 0,0026, seuil de significativité statistique prédéfini pour cette analyse.

**Figure 4. Etude KEYNOTE-048 (AF) - Courbe de Kaplan-Meier sur la survie globale-population PD-L1 CPS≥ 1**



Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés au protocole hormis pour l'origine ethnique (Cf. Annexes). Ces résultats sont exploratoires.

▪ **Population en ITT**

Hypothèse de SG testée en Non-infériorité et en supériorité lors de l'AI2 (13 juin 2018)

A la date de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire (en date du 13 juin 2018), prévue au protocole de ce critère, la non-infériorité ayant été démontrée en analyse principal en ITT, la supériorité a pu être testée conformément au protocole. La médiane de SG a été de 13,0 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (IC95% [10,9 ;14,7]) et a été de 10,7 mois (IC95% [9,3 ;11,7]), dans le groupe contrôle. HR = 0,77 ; IC 95% = [0,63 ; 0,93] ; la valeur de p a été de 0.00335, inférieure à 0,0041, seuil de significativité statistique prédéfini pour cette analyse.

A noter que pour le test de non-infériorité les limites sont les mêmes que pour la comparaison avec KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie. Le résultat n'a pas été conforté par une analyse de réalisée dans la population per protocole. Par ailleurs, le choix du seuil de non-infériorité n'a pas été justifié.

Les résultats exploratoires (sans contrôle du risque alpha) issus des analyses en sous-groupes sont présentés en Annexe. A noter que pour le sous-groupe de patients avec PD-L1 CPS<1, HR=1,07 IC<sub>95%</sub> [0,66-1,74].

**Tableau 3. Pembrolizumab en association à la chimiothérapie vs. contrôle. Survie globale à l'AI2 et l'AF (population ITT) – Etude KEYNOTE-048**

Traitement	N	Nombre d'événements (%)	Médiane en mois (IC95%)	vs. Contrôle		
				Hazard Ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>	Seuil de significativité statistique
<b>Patients PD-L1 CPS ≥20 - Hypothèse de supériorité testée à l'AF</b>						
Pembrolizumab + chimiothérapie	126	84 (66,7)	14,7 (10,3 ; 19,3)	<b>0,60 (0,45 ; 0,82)</b>	<b>0,00044</b>	<b>&lt;0,0023</b>
Contrôle	110	98 (89,1)	11,0 (9,2 ; 13,0)			
<b>Patients PD-L1 CPS ≥1 - Hypothèse de supériorité testée à l'AF</b>						
Pembrolizumab + chimiothérapie	242	177 (73,1)	13,6 (10,7 ; 15,5)	<b>0,65 (0,53 ; 0,80)</b>	<b>0,00002</b>	<b>&lt;0,0026</b>
Contrôle	235	213 (90,6)	10,4 (9,1 ; 11,7)			
<b>Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 – Hypothèse de supériorité testée à l'AI2</b>						
Pembrolizumab + chimiothérapie	281	197 (70,1)	13,0 (10,9 ; 14,7)	<b>0,77 (0,63 ; 0,93)</b>	<b>0,00335</b>	<b>&lt;0,0041</b>
Contrôle	278	223 (80,2)	10,7 (9,3 ; 11,7)			

<sup>a</sup> Méthode de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> HR et IC 95% associé : modèle de Cox stratifié ; critères de stratification lors de la randomisation

<sup>c</sup> Valeur de p en situation unilatérale, test de log-rank.

**SOURCE : Rapport d'étude**

- **Critères de jugement secondaire non hiérarchisés (à visée exploratoire) :**

Chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥1 (population demandée au remboursement), le taux de réponse globale (TRO) observé a été de 36,4% (n=88) dont 6,6% en réponse complète avec pembrolizumab en association à la chimiothérapie versus 35,7% (n=84) dont 3,0% en réponse complète avec le traitement standard (Cf. Annexes)

Tous les résultats de l'analyse du taux de réponse globale (TRO) sont présentés en ANNEXE. La qualité de vie est présentée dans la rubrique 7.02 Qualité de vie.

▮ **Retraitement**

Il convient de souligner que le protocole de cette étude a prévu la possibilité de retraitement par le même traitement après échec de celui-ci, alors que son efficacité n'a pas été démontrée et qu'il existe des alternatives recommandées à ce stade de la maladie.

A la date de l'analyse finale (en date du 25 février 2019), trois patients du groupe Keytruda (pembrolizumab) en monothérapie et un patient du groupe Keytruda (pembrolizumab) + chimiothérapie ont été concernés par cette phase de retraitement.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-048, à l'aide de deux questionnaires EORTC QLQ-C30 (spécifique du cancer) et son module complémentaire EORTC QLQ- H&N35 (spécifique du cancer de la tête et du cou) et le score EQ-5D.

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude KEYNOTE-048

#### 7.3.1.1 KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie versus le groupe contrôle

Le pourcentage d'EI conduisant à un arrêt du traitement a été 12,0% dans le groupe pembrolizumab en monothérapie et de 27,5% dans le groupe comparateur.

#### ► Evénements indésirables

Les EI les plus fréquemment rapportés (avec une incidence  $\geq 20\%$ ) ont été :

- dans le groupe pembrolizumab en monothérapie : la fatigue (27,7%) et l'anémie (20,7%).
- dans le groupe contrôle : nausées (51,2%), anémie (46,7%), hypomagnésémie (40,4%), rash (38,7%), fatigue (35,5%), diarrhées (34,5%), constipation (33,1%), neutropénie (32,8%), diminution de l'appétit (29,6%), dermatite acnéiforme (28,9%), inflammation des muqueuses et stomatites (28,2%), vomissements (27,9%), thrombocytopenie (24,7%) et perte de poids (20,9%).

A noter une proportion plus élevée d'hypothyroïdie et de dyspnée dans le groupe pembrolizumab en monothérapie respectivement 18,3% et 13,3% par rapport au groupe contrôle (8,3% et 7,0%).

#### ► EI de grades 3 à 5

Les EI de grades 3 à 5 ont été moindres dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (54,7%) par rapport au groupe contrôle (83,3%).

Les EI de grade 3 à 5 les plus fréquents (avec une fréquence  $\geq 5\%$ ) rapportés ont été :

- dans le groupe pembrolizumab : hyponatrémie et pneumonie (respectivement 6% et 5,7%).
- dans le groupe contrôle : neutropénie (21,3%), anémie (17,1%), diminution du nombre de neutrophiles (12,9%), diminution du nombre de leucocytes (9,1%), thrombocytopenie (9,1%), pneumonie (7%), nausées (5,9%), neutropénie fébrile (5,9%), rash (5,9%), hypokaliémie (5,9%), hyponatrémie (5,9%), leucopénie (5,6%), inflammation des muqueuses (5,2%).

#### ► Evénements indésirables graves (EIG)

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 41% dans le pembrolizumab en monothérapie et 49,1% dans le groupe contrôle.

Les EI graves les plus fréquents (avec une fréquence  $\geq 2\%$ ) dans le groupe pembrolizumab en monothérapie versus contrôle ont été :

Une tumeur hémorragique (3,7% vs. 1,7%), une dyspnée (2,3% versus 0,7%), un sepsis (2% vs. 0,7%)

Les EI graves les plus fréquents (avec une fréquence  $\geq 2\%$ ) dans le groupe contrôle versus le groupe expérimental ont été :

Une pneumonie (6,3% vs. 6%), une neutropénie fébrile (5,2% vs. 0%) et des nausées (2,8% vs. 0%).

#### ► Décès

La proportion de patients décédés suite à un EI était similaire entre les deux groupes de traitement : 8,3% dans le groupe pembrolizumab en monothérapie versus 9,8% dans le groupe contrôle.

Les décès considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 3 patients du groupe pembrolizumab monothérapie (pneumonie, coagulation intravasculaire disséminée et maladie auto-inflammatoire) du groupe pembrolizumab monothérapie, et chez 8 patients du groupe contrôle (3 pneumonies, hypoxie, sepsis neutropénique, ostéomyélite, thrombose artérielle pulmonaire et sepsis).

### ► **EI d'intérêt**

Les catégories d'EI d'intérêt les plus fréquemment observées (incidence > 5%) ont été :

- Dans le groupe pembrolizumab en monothérapie : hypothyroïdie (18,3% vs. 6,3%) et pneumonie (6,3% vs. 1%),
- Dans le groupe contrôle : réaction au site d'injection (1,3% vs. 9,4%), et réaction sévère au niveau de la peau (2,7% vs. 7,0%).

### **7.3.1.2 KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie versus le groupe contrôle**

Le pourcentage d'EI conduisant à un arrêt d'un des traitements a été de 32,6% dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie et de 27,5% dans le groupe contrôle.

### ► **Evénements indésirables**

Les EI les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq$  10%) avec une différence de fréquence >5% ont été :

- Dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (vs. groupe contrôle): l'anémie (58,3% vs. 46,7%), la toux (19,2% vs. 12,9%), l'hypothyroïdie (15,9% vs. 6,3%), la diminution de créatinine sanguine (14,9% vs. 8,4%).
- Dans le groupe contrôle (vs. groupe expérimental): diarrhées (34,5% vs. 28,3%), hypomagnésémie (40,4% vs. 15,9%), perte de poids (20,9% vs. 15,9%), hypokaliémie (18,5% vs. 11,6%), rash (38,7% vs. 10,5%), sécheresse cutanée (12,9% vs. 3,6%), dermatite acnéiforme (28,9% vs. 0,4%), perionyxis (12,9% vs. 0%).

### ► **EI de grades 3 à 5**

Les incidences des EI de grades 3 à 5 ont été comparables dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (85,1%) par rapport au groupe contrôle (83,3%) respectivement.

Les EI de grades 3 à 5 (avec une fréquence  $\geq$  5%) rapportés ont été plus fréquents :

- Dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (versus contrôle) anémie (25,4% vs. 17,1%), inflammation des muqueuses (9,8% vs. 5,2%), neutropénie fébrile (8,7% vs. 5,9%), stomatite (8,3% vs. 3,5%), fatigue (7,2% vs. 4,9%), diminution du nombre des plaquettes (5,4% vs. 3,5%), hyponatrémie (8% vs. 5,9%), et hypokaliémie (6,5% vs. 5,9%).
- Dans le groupe contrôle (vs. groupe expérimental) : pneumonie (7% vs. 5,4%), diminution du nombre de neutrophiles (12,9% versus 10,9%), leucopénie (5,6% vs. 3,3%), neutropénie (21,3% vs. 17,8%), diminution du nombre de leucocytes (9,1% vs. 5,4%), et rash (5,9% vs. 0,4%).

### ► **Evénements indésirables graves (EIG)**

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 59,8% dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie et de 49,1% dans le groupe contrôle.

Les EI graves les plus fréquents (avec une fréquence  $\geq$  5%) dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie ont été la neutropénie fébrile (6,2% vs. 5,2%) et la stomatite (5,1% vs. 3,1%), et dans le groupe contrôle l'anémie (6,3% vs. 5,8%).

### ► **Décès**

Au total, 60 décès ont été rapportés dont 32 (11,6%) dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie et 28 (9,8%) dans le groupe contrôle, et respectivement 11 (4,0%) et 8 (2,8%) ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

L'EI lié au traitement le plus fréquent ayant conduit au décès était le choc septique (1,8%) dans le pembrolizumab en association à la chimiothérapie et la pneumonie (2,1%) dans le groupe contrôle.

### ► **EI d'intérêt**

Les EI d'intérêt les plus fréquemment observées (fréquence > 5%) ont été :

- Dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (versus groupe contrôle): hypothyroïdie (15,9% vs. 6,3%) et pneumonie (6,3% vs. 1%).
- Dans le groupe contrôle (versus groupe expérimental) : réaction au site d'injection (9,4% vs. 2,2%).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) version 27.0

KEYTRUDA (pembrolizumab) fait l'objet d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) dans le cadre de la procédure d'AMM européenne. Ce PGR comprend notamment des mesures additionnelles de minimisation du risque.

<b>Risques importants identifiés</b>	- Réactions indésirables de type immunologique : <ul style="list-style-type: none"><li>• Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique,</li><li>• Colite d'origine immunologique,</li><li>• Hépatite d'origine immunologique,</li><li>• Néphrite d'origine immunologique,</li></ul> - Endocrinopathies d'origine immunologique (hypophysites, insuffisance surrénalienne, troubles de la thyroïde, diabète de type 1)
<b>Risques importants potentiels</b>	- En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab, et réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques
<b>Informations manquantes</b>	- Données de tolérance à long terme

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR soumis par le laboratoire couvre la période du 04 mars 2018 au 03 septembre 2018. Au cours de cette période, 3 nouveaux signaux de tolérance ont été détectés. Ces trois nouveaux signaux ont été clôturés (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), thrombocytopénie, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)).

### 7.3.4 Données issues du RCP

L'extrait ci-après est issu de la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du RCP.

#### « Evaluation du statut PD-L1

Lors de l'évaluation du statut PD-L1 de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie robuste et validée pour minimiser les faux-négatifs et les faux-positifs.

[...]

#### Utilisation du pembrolizumab dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CETEC

En général, la fréquence des effets indésirables pour le traitement par pembrolizumab en association est plus élevée que pour pembrolizumab en monothérapie ou pour la chimiothérapie seule, reflétant la contribution de chacun de ces composants (voir rubrique 4.8 du RCP).

Les médecins doivent considérer le rapport bénéfice/risque des options de traitement disponibles (pembrolizumab en monothérapie ou pembrolizumab en association à la chimiothérapie) avant d'instaurer le traitement chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou dont les tumeurs expriment PD-L1 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP (rubrique 4.8).

#### « Résumé du profil de sécurité

Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous).

La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée dans des essais cliniques chez 5 884 patients atteints d'un mélanome avancé, d'un mélanome de stade III réséqué (traitement adjuvant), d'un CBNPC, d'un LHC, d'un carcinome urothélial ou d'un CETEC avec quatre doses (2 mg/kg toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou

3 semaines). Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Dans cette population de patients, la durée d'observation médiane était de 7,3 mois (de 1 jour à 31 mois) et les effets indésirables les plus fréquents avec pembrolizumab étaient : fatigue (32 %), nausée (20 %) et diarrhée (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

La sécurité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 1 067 patients atteints d'un CBNPC ou d'un CEPEC recevant 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie (50 %), nausées (50 %), fatigue (37 %), constipation (35 %), diarrhée (30 %), neutropénie (30 %), diminution de l'appétit (28 %) et vomissements (25 %). Les incidences des effets indésirables de Grades 3-5 chez les patients avec un CBNPC étaient de 67 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 66 % pour la chimiothérapie seule, et chez les patients avec un CEPEC étaient de 85 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 84 % pour la chimiothérapie avec cétuximab ».

## 07.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab) ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-048 :

KEYNOTE-048 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, ouverte, en trois groupes parallèles, ayant évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie (n=301) ou KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie (carboplatine ou cisplatine + 5-FU) (n=281) *versus* le protocole EXTREME à base de cétuximab + (carboplatine ou cisplatine) +5-FU (n=300) en première ligne de traitement.

Elle a inclus des patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (à l'exclusion du nasopharynx), en bon état général (ECOG 0-1), qui n'avaient pas reçu préalablement de traitement systémique pour une maladie récidivante ou métastatique et qui étaient considérés comme non éligibles aux traitements locaux (les patients ayant reçu un traitement systémique administré depuis plus de 6 mois dans le cadre d'un traitement multimodal pour une maladie localement avancée étaient autorisés à être inclus dans l'essai).

Dans le groupe comparateur (protocole EXTREME) : le cétuximab (ERBITUX) a été administré à J1 à la dose initiale de 400 mg/m<sup>2</sup> puis à la dose de 250 mg/m<sup>2</sup> les semaines suivantes. Une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine ou une dose équivalente à AUC 5 de carboplatine a été administrée à J1 toutes les 3 semaines. Le 5-FU a été administré en perfusion continue à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J4 toutes les 3 semaines. Le traitement était composé d'un maximum de 6 cycles de chimiothérapie à base de platine en association à cétuximab, suivis d'un traitement d'entretien par cétuximab jusqu'à progression de la maladie.

Dans le groupe expérimental KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie, la chimiothérapie à base de sel de platine et de 5-FU a été administrée aux mêmes doses et à la même fréquence que dans le groupe contrôle et KEYTRUDA (pembrolizumab) a été administré à la dose de 200 mg toute les 3 semaines.

Dans le groupe expérimental KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie, KEYTRUDA (pembrolizumab) a été administré à la dose de 200 mg toute les 3 semaines.

### ► Efficacité dont la qualité de vie

Les critères principaux de cette étude étaient la survie sans progression et la survie globale dans la population CPS ≥ 20, dans la population CPS ≥ 1, et dans la population ITT.

A noter qu'initialement l'intérêt particulier de ces sous-populations CPS  $\geq 20$  et CPS  $\geq 1$  n'était pas pré-spécifié à la rédaction du protocole. Un amendement d'août 2016, avant la réalisation de la première analyse intermédiaire (octobre 2017), a introduit trois seuils de PD-L1 CPS pour évaluer l'efficacité (PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ , PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  et PD-L1 avec un CPS  $\geq 20$ ). Le sous-groupe de patients avec score CPS  $> 20$  comporte moins de la moitié de l'effectif de l'étude (44%).

### **KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie versus groupe contrôle (protocole EXTREME)**

En termes de survie sans progression (critère de jugement principal), aucune différence statistique n'a été observée entre KEYTRUDA en monothérapie et le protocole EXTREME dans la population CPS  $\geq 20$ , lors d'une analyse intermédiaire considérée comme l'analyse principale pour cette étude. Du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique des tests, aucune conclusion ne peut être établie dans la population PD-L1 CPS  $\geq 1$  et dans la population ITT.

En termes de survie globale (critère de jugement principal), dans la population CPS  $\geq 20$ , la médiane de survie globale a été de 14,9 mois dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (IC<sub>95%</sub> [11,6 ; 21,5]) et a été de 10,7 mois (IC<sub>95%</sub> [8,8 ; 12,8]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 4,2 mois**, HR = 0,61 ; IC<sub>95%</sub> = [0,45 ; 0,83] p de 0,00074, inférieure à 0,0024, seuil de significativité statistique prédéterminé.

La supériorité du pembrolizumab en monothérapie par rapport au groupe contrôle a aussi été démontrée dans la population CPS  $\geq 1$  avec une médiane de survie globale qui a été de 12,3 mois dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (IC<sub>95%</sub> [10,8 ; 14,9]) et de 10,3 mois (IC<sub>95%</sub> [9,0 ; 11,5]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 2 mois**, HR = 0,78 ; IC<sub>95%</sub> = [0,64 ; 0,96]; la valeur de p a été de 0,00855, inférieure à 0,0109, seuil de significativité statistique prédéfini pour cette analyse.

Dans la population ITT, la supériorité sur la survie globale n'a pas été démontrée. C'est la non-infériorité (borne consentie de l'intervalle de confiance pour conclure à la non-infériorité de  $\leq 1,2$ ) qui a été démontrée par rapport au groupe contrôle. Toutefois :

- ce résultat établi en ITT qui majore les chances de conclure à la non-infériorité, n'a pas été conforté par l'analyse réalisée en per protocole. L'absence de confirmation dans la population per protocole ne permet pas d'affirmer avec certitude à une absence de non-infériorité, il existe un doute légitime.
- la signification clinique de la borne de non-infériorité définie au protocole correspond à une perte d'efficacité consentie de 1,2 qui n'a pas été justifiée;

### **KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile versus groupe contrôle (protocole EXTREME)**

En termes de survie sans progression (critère de jugement principal), aucune différence statistique n'a été observée entre en association à une chimiothérapie et le protocole EXTREME dans la population CPS  $\geq 20$ . Compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique des tests, aucune significativité statistique n'a pu être établie dans la population PD-L1 CPS  $\geq 1$  ni dans la population ITT.

La supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au groupe contrôle quelle que soit la population d'analyse (population CPS  $\geq 20$ , dans la population CPS  $\geq 1$ , dans la population ITT) a été démontrée en termes de survie globale.

En termes de survie globale, dans la population CPS  $\geq 20$ , la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 14,7 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (IC<sub>95%</sub> [10,3 ; 19,3]) et a été de 11,0 mois (IC<sub>95%</sub> [9,2 ; 13,0]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 3,7 mois**, HR = 0,60 ; IC<sub>95%</sub> = [0,45 ; 0,82]; la valeur de p a été de 0,00044, inférieure à 0,0023, seuil de significativité statistique prédéfini pour cette analyse.

La supériorité du pembrolizumab en monothérapie par rapport au groupe contrôle a aussi été démontrée dans la population CPS  $\geq 1$  : la médiane de SG a été de 13,6 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (IC<sub>95%</sub> [10,7 ; 15,5]) et a été de 10,4 mois

(IC95% [9,1 ; 11,7]), dans le groupe contrôle **soit un gain absolu de 3,2 mois**, HR = 0,65 ; IC 95% = [0,53 ; 0,80]; la valeur de p a été de 0.00002, inférieure à 0,0026, seuil de significativité statistique prédéterminé. Enfin dans la population totale, la non-infériorité ayant été démontrée en analyse principale en ITT, la supériorité a pu être testée et **rapporte un gain absolu de 2,7 mois**.

#### **Qualité de vie :**

Que ce soit en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, compte tenu du caractère ouvert de l'étude KEYNOTE-048, les données disponibles ne permettent pas de tirer une conclusion fiable sur la qualité de vie.

#### **► Tolérance**

#### **KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie versus groupe contrôle (protocole EXTREME)**

Dans l'ensemble, l'étude KEYNOTE-048 a rapporté un pourcentage de patients comparable avec un EI grave (41% dans le groupe pembrolizumab en monothérapie vs. 49,1% dans le groupe contrôle). Les EI de grades  $\geq 3$  ont été rapportés dans une proportion moindre dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (54,7%) par rapport au groupe contrôle (83,3%), ainsi que les EI conduisant à un arrêt du traitement (12,0% versus 27,5%, respectivement). Les événements indésirables d'intérêt dans le groupe pembrolizumab en monothérapie les plus fréquemment observés (incidence  $>5\%$ ) ont été les hypothyroïdies (18%) et les pneumonies (6%).

#### **KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile versus groupe contrôle (protocole EXTREME)**

Dans la même étude KEYNOTE-048, il a été rapporté une toxicité dans l'ensemble plus élevée avec l'association de KEYTRUDA à une chimiothérapie que dans le groupe protocole EXTREME. Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été plus élevé dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (59,8%) que dans le groupe contrôle (49,1%). Les EI de grades  $\geq 3$  ont été comparables dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie (85,1% versus 83,3%) ainsi que la proportion d'EI conduisant à un arrêt du traitement (32,6% versus 27,5%). Enfin le nombre de décès a été numériquement plus élevé dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie 11 (4%) par rapport au groupe contrôle 8 (2,8%). Les événements indésirables d'intérêt dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie les plus fréquemment observés (incidence  $>5\%$ ) ont été les dysthyroïdies (hypothyroïdies : 15,9%, hyperthyroïdies : 4,3%), les pneumonies (5,4%), et les colites (2,5%).

#### **► Discussion**

La portée des résultats est à analyser au vu des éléments de discussion et réserves suivants :

- Le caractère ouvert de l'étude est discutable, une méthodologie en double-aveugle était réalisable.
- Cette étude n'a inclus que des cancers épidermoïdes du cou et de la tête,
- Aucune donnée n'est disponible dans le cancer nasopharyngé (le cancer nasopharyngé était un critère de non-inclusion dans l'étude KEYNOTE-048).
- Le protocole EXTREME est un comparateur pertinent. Dans les deux groupes (KEYTRUDA en association à une chimiothérapie et dans le groupe contrôle) le choix du carboplatine ou du cisplatine était laissé au choix de l'investigateur.
- La mise en œuvre d'un test diagnostique à la recherche de l'expression tumorale de PD-L1 par un score CPS semble nécessiter une phase d'apprentissage et notamment la mise en place de formations (déjà instaurée dans certaines régions). Ces éléments seront à prendre en compte dans l'organisation des soins pour une généralisation de ces tests.
- La positivité à PD-L1 n'était pas requise à l'inclusion (environ 85% des patients avaient à l'inclusion un  $CPS \geq 1$  et 44% des patients avaient un  $CPS \geq 20$ ).
- Il n'y a pas eu de stratification à la randomisation effectuée selon le statut CPS et les seuils d'expression des sous-groupes de patients retenus dans les deux sous-indications ( $CPS \geq 20$  en monothérapie et  $CPS \geq 1$  en association à la chimiothérapie). La stratification à la randomisation a été réalisée en fonction du seuil TPS  $\geq$  ou  $< 50\%$ . De ce fait, le bénéfice en

termes de contrôle du biais de sélection (et donc « l'échangeabilité » des groupes) est potentiellement perdu dans ces sous-groupes de patients. Par ailleurs, on ne peut pas quantifier de façon formelle l'apport de KEYTRUDA dans le sous-groupe des patients avec un score CPS entre 1 et 20. L'EMA a donc retenu pour l'AMM un score global de CPS  $\geq 1$  pour les deux schémas thérapeutiques.

- Cette étude KEYNOTE-048 multi-bras n'a pas été construite pour comparer KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie versus KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie. Ainsi cette étude ne permet pas hiérarchiser ces deux schémas de traitement de KEYTRUDA (monothérapie ou association à la chimiothérapie) dans leur indication commune au regard de leurs effets indésirables.
- La supériorité sur la survie globale n'a pas été démontrée dans le groupe KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport au groupe contrôle, dans la population totale (quel que soit le seuil d'expression PD-L1). Seule la non-infériorité a été démontrée avec les réserves suivantes :
  - le résultat de la non infériorité du pembrolizumab par rapport au groupe contrôle a été établi en ITT ce qui majore les chances de conclure à la non-infériorité, et n'a pas été conforté par une analyse de sensibilité réalisée en per protocole. L'absence de confirmation dans la population per protocole fait peser un doute légitime sur l'interprétation de ce résultat.
  - la signification clinique de la borne de non-infériorité définie au protocole correspond à une perte d'efficacité consentie de 1,2 qui n'est pas justifiée ;
- La tolérance pour KEYTRUDA en monothérapie apparaît acceptable. En revanche dans le groupe KEYTRUDA en association à une chimiothérapie, il a été observé une majoration de la toxicité notamment avec les EI graves (59,8% vs. 49,1%) et les arrêts de traitement liés au EI (32,6% vs. 27,5%) qui ont été plus importants qu'avec le protocole EXTREME.
- On note aussi que l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie jusqu'à une durée maximale de 35 cycles et une phase de retraitement ont été prévues dans l'étude alors même que le RCP préconise une utilisation jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (sans limitation de durée) et ne préconise pas de phase de retraitement.

A ce stade, on regrette qu'aucune étude de comparaison directe entre pembrolizumab en monothérapie, et pembrolizumab en association à la chimiothérapie n'ait été prévue dans le plan de développement de KEYTRUDA. L'étude KEYNOTE-048 n'a pas été conçue pour permettre cette comparaison et ne permet pas de hiérarchiser ces deux traitements dans leur indication commune. En termes de tolérance le profil de toxicité de pembrolizumab + chimiothérapie est de façon générale plus défavorable que celui du protocole EXTREME.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la mortalité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie, chez les patients avec un seuil d'expression PD-L1 CPS  $\geq 1$ . L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Le profil des patients inclus dans l'étude pivot a été très sélectif (bon état général et sans comorbidités). Du fait des facteurs étiologiques notamment l'intoxication alcoolo-tabagique, cette population est en pratique clinique souvent en mauvais état général, de niveau socio-économique bas avec un environnement et un soutien familial restant précaire. Ces patients ont souvent des comorbidités et parfois dénutris du fait de la localisation tumorale. Par conséquent, la transposabilité des résultats de l'étude KEYNOTE 048 n'est pas assurée en pratique réelle.

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

L'impact sur l'organisation des soins doit être évalué en prenant en compte la mise en œuvre en pratique courante du test diagnostique à la recherche de l'expression tumorale de PD-L1 par un score CPS.

## 07.5 Programme d'études

L'ensemble des études en cours dans le cadre d'une demande d'études cliniques complémentaires ou d'études de suivi dans l'indication du CETEC est présenté ci-dessous :

### 7.5.1 Etudes demandées pour KEYTRUDA quel que soit l'indication

	Description	Date
	<p>La valeur des biomarqueurs pour prédire l'efficacité de pembrolizumab doit être davantage explorée, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 par immunohistochimie (IHC) (par exemple PD-L2, signature ARN, etc.), prédictifs de l'efficacité de pembrolizumab, doivent être investigués ensemble avec d'avantage d'information sur les modalités d'expressions de PD-L1 obtenues dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>les études dans le CBNPC (P001, P010, P024 et P042)</li> <li>et les études dans le carcinome urothélial (KN045, KN052),</li> <li>l'étude dans le HNSCC (KN040) et</li> <li>l'étude en adjuvant dans le mélanome de stade II réséqué (KN716) :</li> </ul> </li> <li>Analyses génomiques utilisant le séquençage de l'exome entier et/ou le RNAseq (par ex. la signature génétique par Nanostring ARN)</li> <li>Marquage IHC pour PD-L2</li> <li>Données sur le profil ARN et protéomique du sérum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2ème trimestre 2019</li> <li>- 2ème trimestre 2020</li> <li>- 4ème trimestre 2021</li> <li>- 4ème trimestre 2024</li> </ul>

### 7.5.2 Etudes dans le cadre de l'extension d'indication

Schéma de l'étude	Disponibilité des données <sup>a</sup>
Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Platinum Pre-treated Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer (MK-3475-122/KEYNOTE-122)	Q1 2020
Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412)	Q2 2021
Study of GSK3359609 and Pembrolizumab in Programmed Death Receptor 1-ligand 1 Positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	Q4 2021
Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689/KEYNOTE 689)	Q3 2025

<sup>a</sup>La date renseignée correspond à « l'Estimated Primary Completion Date » renseignée sur le site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du patient atteint d'un cancer épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (dit cancer de la tête et du cou) en rechute ou métastatique repose avant tout sur un algorithme de prise en charge basé principalement sur l'état général et fonctionnel du patient, ses comorbidités ainsi que son stade, et la localisation de la tumeur primitive et des éventuelles métastases. Lorsque la rechute est localisée, la chirurgie est préconisée pour les tumeurs opérables, ou la radiothérapie pour les tumeurs non opérables ou en cas de refus du patient de la chirurgie (volonté de conservation du larynx notamment).

Chez les patients sans traitement préalable par sels de platine, ou avec un intervalle sans progression > 6 mois depuis le dernier platine, le traitement standard a été établi en 2008 suite aux résultats de l'étude EXTREME<sup>18</sup>. L'ajout de cétuximab à la chimiothérapie à base de platine avec du 5-fluorouracile (5-FU) a prolongé significativement la médiane de survie globale de 7,4 mois dans le

<sup>18</sup> Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008; 359(11):1116–1127.

groupe chimiothérapie à 10,1 mois dans le groupe qui a reçu une chimiothérapie plus le cétuximab. La Commission de Transparence dans son avis du 10 février 2010<sup>19</sup> a ainsi reconnu le protocole EXTREME comme un traitement standard des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, en considérant que la supériorité de la spécialité ERBITUX (cétuximab) en association à une chimiothérapie à base de sel de platine par rapport à une chimiothérapie à base de sel de platine seule a été établie dans ces situations (récidivantes et/ou métastatiques) en termes de survie globale.

Chez les patients dont la maladie progresse dans les 6 mois suivant une thérapie à base de platine, que ce soit pour une maladie localement avancée ou métastatique, ont un mauvais pronostic<sup>20</sup>. Le choix du traitement de deuxième ligne est basé sur plusieurs facteurs, y compris le type de chimiothérapie antérieure, le statut de performance et les comorbidités. Aux États-Unis<sup>21</sup> et dans l'UE<sup>22</sup>, les recommandations préconisent notamment une monothérapie par paclitaxel ou docétaxel, 5-FU, méthotrexate, cétuximab.

Les dernières recommandations du NCCN<sup>23</sup> et la Commission de Transparence dans son avis du 31 janvier 2018<sup>24</sup> citent par ailleurs OPDIVO (nivolumab) comme une nouvelle option thérapeutique en seconde ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

### **Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique**

**KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie est indiqué dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .**

**En effet, sa supériorité en monothérapie ou en association à la chimiothérapie a été démontrée vis-à-vis d'un comparateur acceptable (protocole EXTREME) sur la survie globale, chez des patients en bon état général avec une tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ , mais sans impact sur la survie sans progression.**

**Compte tenu du design de l'étude KEYNOTE-048 multi-bras, qui n'a pas été construit pour comparer KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie *versus* KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie chez les patients avec un CPS  $\geq 1$ , cette étude ne permet pas de hiérarchiser les deux schémas de traitement dans cette population. Bien que l'étude KEYNOTE-048 ait testé la sous population CPS  $\geq 20$ , avec des résultats disponibles dans ce sous-groupe -en complément des résultats disponibles dans la population CPS  $\geq 1$ - la Commission considère que le seuil de 20 ne devrait pas être utilisé en pratique clinique pour déterminer l'éligibilité du patient à la prise en charge par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, conformément à son AMM.**

**En effet, la randomisation a été réalisée en fonction du seuil TPS  $\geq$  ou  $<$  50% et on ne peut pas quantifier de façon formelle l'apport de KEYTRUDA dans le sous-groupe des patients avec un score CPS entre 1 et 20. L'EMA a d'ailleurs retenu pour l'AMM un score global de CPS  $\geq 1$ .**

**Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement entre KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie chez les patients avec CPS  $\geq 1$  se fasse en prenant en compte :**

- l'état général du patient,
- le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à l'association,

<sup>19</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ERBITUX en date du 10 février 2010

<sup>20</sup> Colevas AD. Systemic therapy for metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13:e37-e48.

<sup>21</sup> NCCN Guidelines 2015 Head and Neck Cancers. <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/head-and-neck.pdf>

<sup>22</sup> Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v184-v186.

<sup>23</sup> NCCN Guidelines 2020 Head and Neck Cancers. <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/head-and-neck.pdf>

<sup>24</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO en date du 31 janvier 2018

- le statut d'hyperprogresseur avec une masse tumorale menaçante notamment proche de gros vaisseaux qui pourrait orienter le choix vers KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie par rapport à la monothérapie (avis d'expert).

Enfin la Commission souligne qu'aucune donnée n'est disponible dans le cancer nasopharyngé, qui était un critère de non-inclusion dans l'étude KEYNOTE-048.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 Service Médical Rendu

#### 9.1.1 Cancer épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (en monothérapie)

- ▶ Le carcinome des voies aérodigestives supérieures est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du carcinome des voies aérodigestives supérieures à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, métastatique ou récidivant, non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
  - de son incidence estimée à 17 658 patients en 2018 en France ;
  - du besoin médical partiellement couvert ;
  - de la réponse partielle à ce besoin médical (impact sur la mortalité mais pas d'impact démontré sur la qualité de vie) ;
  - la non transposabilité des résultats de l'étude pivot en pratique réelle (cf. chapitre conclusion) ;
  - de l'impact sur l'organisation des soins de l'administration de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie n'a pas été évalué. La mise en œuvre de formations (déjà instaurée dans certaines régions) semble nécessaire pour la mise en œuvre d'un test diagnostique à la recherche de l'expression tumorale de PD-L1 par un score CPS ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est important dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 9.1.2 Cancer épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (en association à la chimiothérapie)

- ▶ Le carcinome des voies aérodigestives supérieures est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du carcinome des voies aérodigestives supérieures à visée curative.
- ▶ le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, métastatique ou récidivant, non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
  - de son incidence estimée à 17 658 patients en 2018 en France ;
  - du besoin médical partiellement couvert ;
  - de la réponse partielle à ce besoin médical (impact sur la mortalité mais pas d'impact démontré sur la qualité de vie et surcroît de toxicité) ;
  - la non transposabilité des résultats de l'étude pivot en pratique réelle (cf. chapitre conclusion)
  - de l'impact sur l'organisation des soins de l'administration de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie n'a pas été évalué. La mise en œuvre de formations (déjà instaurée dans certaines régions) semble nécessaire pour la mise en œuvre d'un test diagnostique à la recherche de l'expression tumorale de PD-L1 par un score CPS ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie est important dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### 9.2.1 Cancer épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (en monothérapie)

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport au protocole EXTREME, considéré comme un comparateur acceptable, sur la survie globale (critère de jugement principal) avec un gain absolu de 2 mois dans cette population (HR = 0,78 ; IC95% = [0,64 ; 0,96] ; p=0,00855 < seuil de 0,0109)
- du profil de tolérance favorable de cette monothérapie par rapport au protocole EXTREME,

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la survie sans progression (critère de jugement principal),
- l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,

**KEYTRUDA en monothérapie apporte une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole EXTREME chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .**

## 9.2.2 Cancer épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (en association à la chimiothérapie)

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) + chimiothérapie à base de platine et 5-FU par rapport au protocole EXTREME, considéré comme un comparateur acceptable sur la survie globale (critère de jugement principal) avec un gain absolu de 3,2 mois dans cette population (HR = 0,65 ; IC 95% = [0,53 ; 0,80];  $p=0.00002 < \text{seuil de } 0,0026$ )
- d'un surcroît de toxicité dans le cadre de son association à la chimiothérapie notamment l'incidence des EI graves (59,8% versus 49,1%)
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la survie sans progression (critère de jugement principal)
- et de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,

**KEYTRUDA en association à la chimiothérapie à base de platine et 5-FU apporte une amélioration de service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole EXTREME chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .**

## 09.3 Population cible

En France en 2018, l'incidence des cancers localisés au niveau « Lèvre - cavité orale - pharynx » métropolitaine était estimée à 13 692 nouveaux cas et ceux au niveau du larynx à 3 160 nouveaux cas, soit 16 852 patients au total<sup>25</sup>. Environ 95% de ces cancers étant de type épidermoïde<sup>26</sup>, ils concernent 16 009 patients par an.

Au diagnostic, 60% des patients sont à un stade localement avancé (9 605 patients) et 10% à un stade métastatique (1 600 patients)<sup>6</sup>.

Chez ces derniers, 80% prennent une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne<sup>27</sup> (1 280 patients).

Parmi les patients diagnostiqués au stade localement avancé, 95% seront pris en charge par un traitement multimodal associant chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie. Environ 60% de ces patients feront une récurrence de leur maladie, soit 5 475 patients, qui sera traitée pour 85% à 95% d'entre eux, par une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie<sup>27</sup> (4 654 à 5 201 patients).

Au total, le nombre de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent non résécable ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement en 2018 **est estimé au total entre 5 934 (1280 + 4654) et 6481 (1280 + 5201) patients quel que soit le seuil d'expression PD-L1**

En considérant une répartition selon le niveau d'expression de la tumeur en PD-L1 (CPS) telle qu'observée dans l'étude KEYNOTE-048 : 85,5% des patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$  (entre 5 073 et 6 156 patients)

**La population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est estimée entre 5 073 et 6 156 patients par an, avec des tumeurs qui expriment le PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .**

<sup>25</sup> INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique.

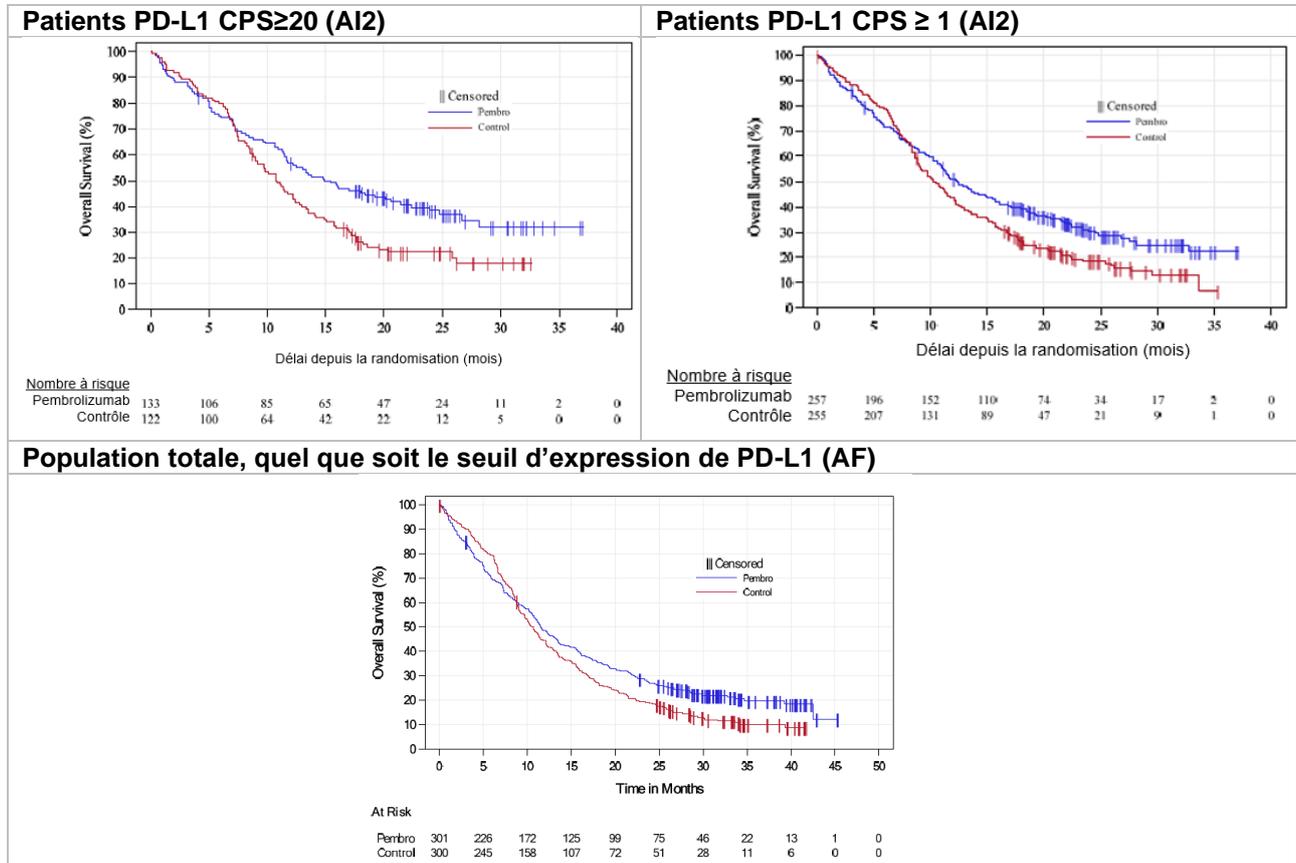
<sup>26</sup> EPAR OPDIVO

<sup>27</sup> HAS. Avis de transparence de ERBITUX du 10 février 2010. Disponible en ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/erbitux\\_-\\_ct-7363.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/erbitux_-_ct-7363.pdf)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 27 mai 2020 Date d'adoption : 3 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	<u>KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 15 ml (CIP : 3400955006558) <u>KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 4 ml (CIP : 3400955024316)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (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 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un 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 : EI <u>en monothérapie</u> 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>24/08/2017 : EI <u>en monothérapie</u> 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.</p> <p>24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI 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 et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) <math>\geq 10</math> (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>04/09/2018 : <u>en association</u> à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>04/09/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq 50\%</math> et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 05/06/2019).</p> <p>12/12/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (avis de la CT du 26/06/2019).</p>

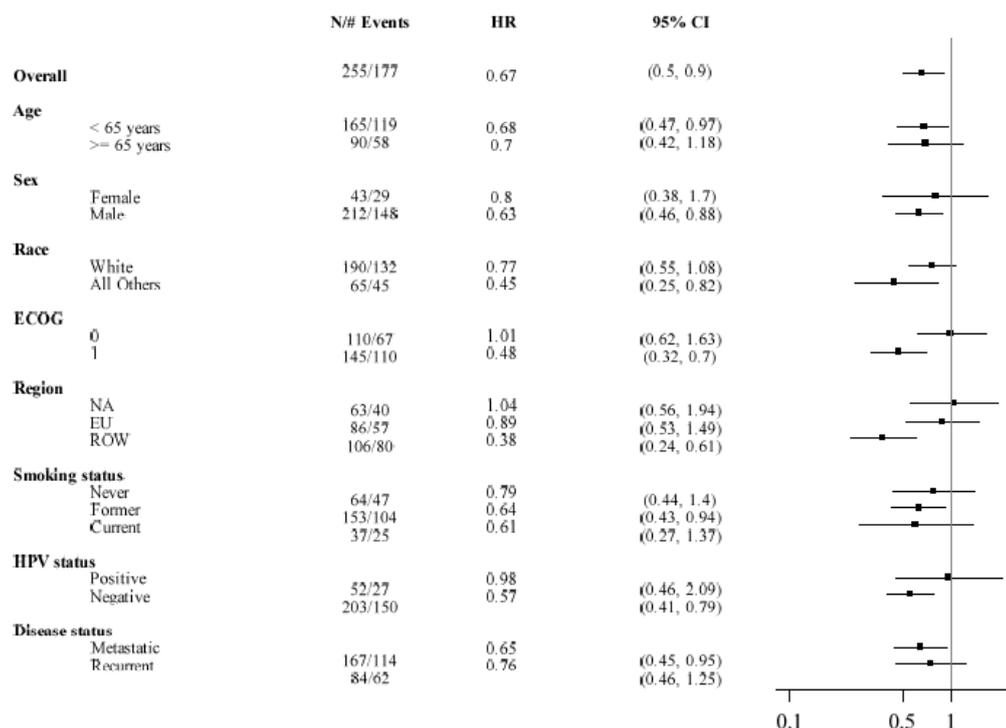
	<p>11/03/2019 : EI <u>en association</u> au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>- 26/08/2019 : <u>en association</u> à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>- <b>14/11/2019 : en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.</b></p> <p>L'AMM est associée à un PGR européen. Plusieurs études de suivi (PAES) sont en cours (cf. rubrique « 08.5. Programme d'études » de cet avis)</p>
<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p>	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>
<p><b>Code ATC</b></p>	<p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC18 pembrolizumab</p>

Figure 5. Pembrolizumab en monothérapie vs. Contrôle -Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT) – Etude KEYNOTE-048 – AI2 et AF

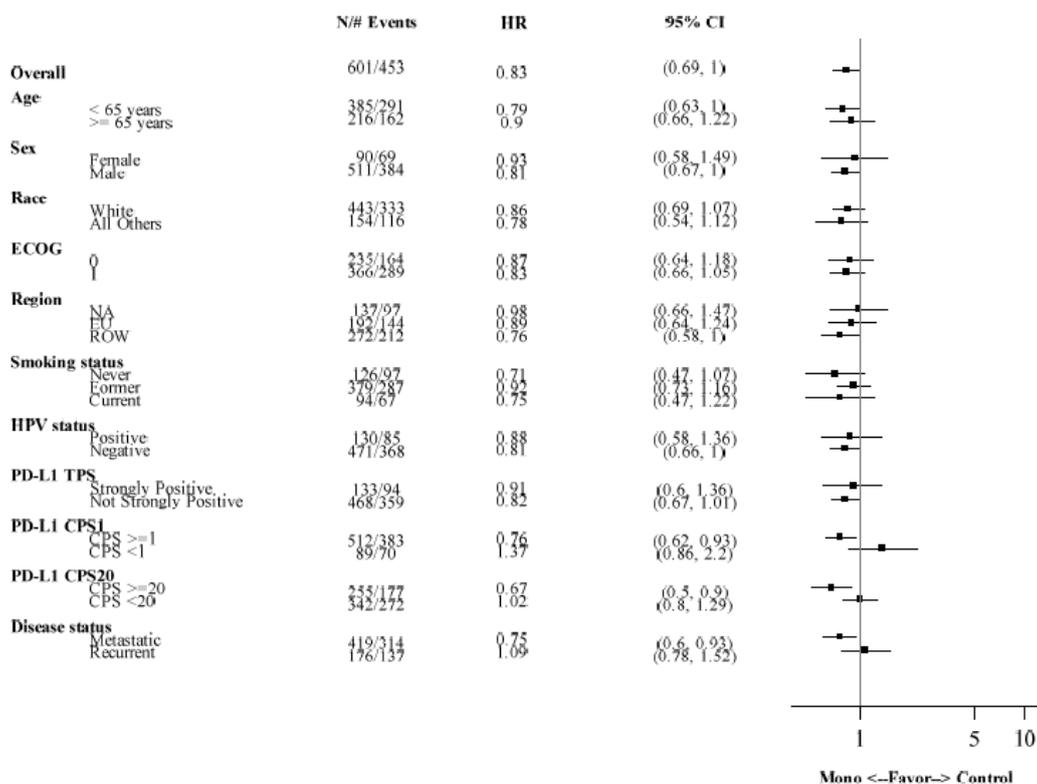


Source : rapport d'étude

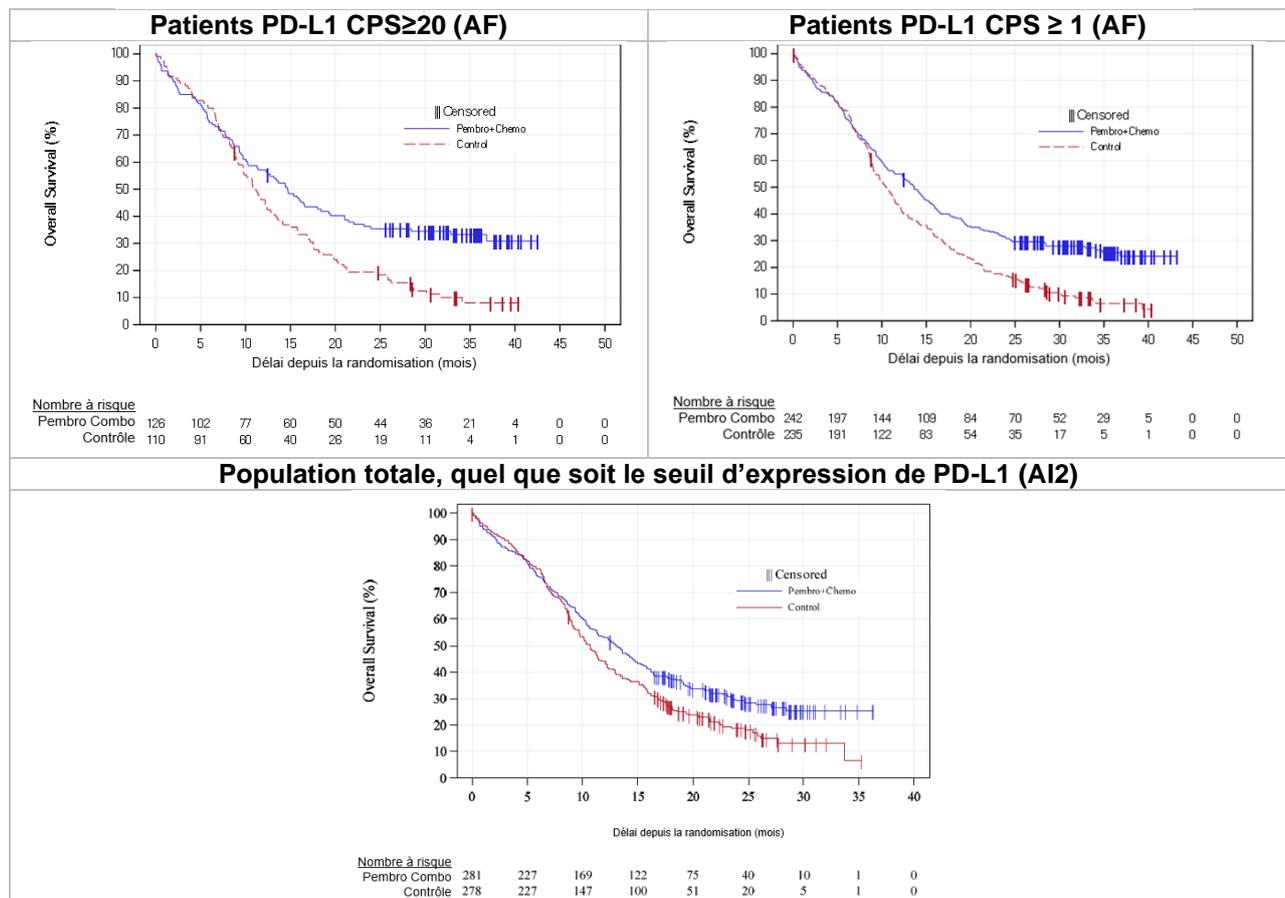
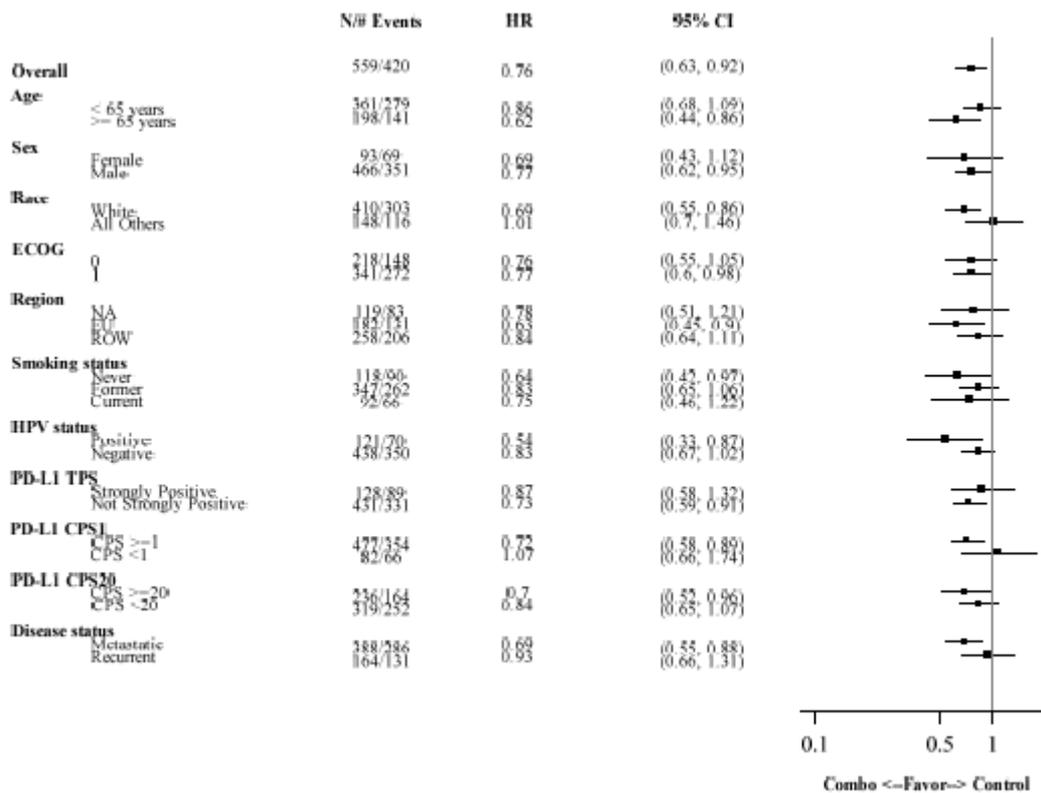
**Figure 6. Pembrolizumab en monothérapie vs. Contrôle. Résultats en sous-groupe de la SG dans la population CPS ≥ 20- 2ème analyse intermédiaire (cut-off du 13/06/2018) - Etude KEYNOTE 048**



**Figure 7. Pembrolizumab en monothérapie vs. Contrôle. Résultats en sous-groupe de la SG dans la population ITT- 2ème analyse intermédiaire (cut-off du 13/06/2018) - Etude KEYNOTE 048**



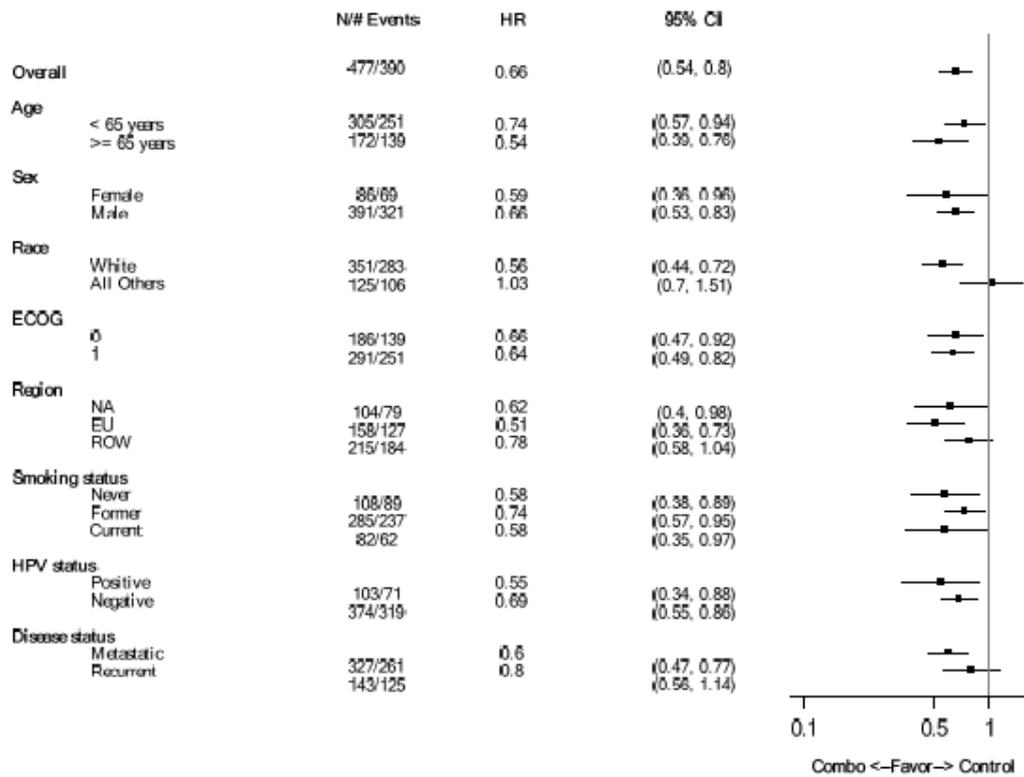
**Figure 8. Pembrolizumab + chimiothérapie vs. Contrôle. Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT) – Etude KEYNOTE-048 – AI2 et AF**



Source : rapport d'étude

**Figure 9. Pembrolizumab + chimiothérapie vs. Contrôle. Résultats en sous-groupe de la SG dans la population ITT- 2ème analyse intermédiaire (cut-off du 13/06/2018) - Etude KEYNOTE 048**

**Figure 10. Pembrolizumab + chimiothérapie vs. Contrôle. Résultats en sous-groupe de la SG dans la population CPS ≥ 1- Analyse finale (cut-off du 25/02/2019) - Etude KEYNOTE 04**



**Tableau 4. Pembrolizumab en monothérapie vs. Contrôle. Taux de réponse globale, confirmée par le CRCI selon les critères RECIST v1.1 (population ITT) – Etude KEYNOTE-048 – AF**

	Patients PD-L1 CPS ≥20		Patients PD-L1 CPS ≥1		Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1	
	Pembro Mono (N = 133)	Contrôle (N = 122)	Pembro Mono (N = 257)	Contrôle (N = 255)	Pembro Mono (N = 301)	Contrôle (N = 300)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Réponse complète (RC)	10 (7,5)	4 (3,3)	14 (5,4)	7 (2,7)	14 (4,7)	8 (2,7)
Réponse partielle (RP)	21 (15,8)	40 (32,8)	35 (13,6)	82 (32,2)	37 (12,3)	100 (33,3)
<b>Réponse globale (RC + RP)</b>	<b>31 (23,3)</b>	<b>44 (36,1)</b>	<b>49 (19,1)</b>	<b>89 (34,9)</b>	<b>51 (16,9)</b>	<b>108 (36,0)</b>
Maladie stable (MS)	40 (30,1)	43 (35,2)	72 (28,0)	84 (32,9)	82 (27,2)	102 (34,0)
Maladie progressive (MD)	42 (31,6)	12 (9,8)	100 (38,9)	33 (12,9)	122 (40,5)	37 (12,3)
Non-RC / non-MD (NN)	8 (6,0)	6 (4,9)	11 (4,3)	11 (4,3)	14 (4,7)	11 (3,7)
Non évaluable	1 (0,8)	0	5 (1,9)	2 (0,8)	6 (2,0)	2 (0,7)
Non évalué	11 (8,3)	17 (13,9)	20 (7,8)	36 (14,1)	26 (8,6)	40 (13,3)

Source : rapport d'étude

**Tableau 5. Pembrolizumab + chimiothérapie vs. Contrôle. Taux de réponse globale, confirmée par le CRCI selon les critères RECIST v1.1 (population ITT) – Etude KEYNOTE-048 – AF**

n (%)	Patients PD-L1 CPS ≥20		Patients PD-L1 CPS ≥1		Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1	
	Pembrolizumab + chimiothérapie (N = 126)	Contrôle (N = 110)	Pembrolizumab + chimiothérapie (N = 242)	Contrôle (N = 235)	Pembrolizumab + chimiothérapie (N = 281)	Contrôle (N = 278)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Réponse complète (RC)	12 (9,5)	4 (3,6)	16 (6,6)	7 (3,0)	17 (6,0)	8 (2,9)
Réponse partielle (RP)	42 (33,3)	38 (34,5)	72 (29,8)	77 (32,8)	83 (29,5)	93 (33,5)
<b>Réponse globale (RC + RP)</b>	<b>54 (42,9)</b>	<b>42 (38,2)</b>	<b>88 (36,4)</b>	<b>84 (35,7)</b>	<b>100 (35,6)</b>	<b>101 (36,3)</b>
Maladie stable (MS)	29 (23,0)	37 (34,5)	64 (26,4)	77 (32,8)	78 (27,8)	95 (34,2)
Maladie progressive (MD)	19 (15,1)	9 (8,2)	42 (17,4)	29 (12,3)	48 (17,1)	33 (11,9)
Non-RC / non-MD (NN)	4 (3,2)	5 (4,5)	11 (4,5)	9 (3,8)	13 (4,6)	9 (3,2)
Non évaluable	2 (1,6)	0	4 (1,7)	2 (0,9)	5 (1,8)	2 (0,7)
Non évalué	18 (14,3)	16 (14,5)	33 (13,6)	34 (14,5)	37 (13,2)	38 (13,7)

Source : Rapport d'étude