

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 06 OCTOBRE 2021

cémiplimab LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.

Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge actuelle incluant le pembrolizumab.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge actuelle du CBNPC localement avancé ou métastatique en 1 ère ligne de traitement exprimant PD-L1 (dans ≥ 50% des cellules tumorales), en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations *EGFR*, ou réarrangements *ALK* ou *ROS1*), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab est un traitement de 1ère intention :

- en monothérapie.
- en association à la chimiothérapie (quel que soit le statut d'expression PD-L1) :
- o en association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
- o en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nabpaclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier), quel que soit le statut d'expression PD-L1. L'association nivolumab/ipilimumab peut être associée à deux cycles de chimiothérapie en l'absence de contre-indication dans le CBNPC métastatique, quel que soit le statut d'expression PD-L1. Dans les CBNPC non épidermoïdes, le bévacizumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication ; et l'atezolizumab peut être associé au bévacizumab + paclitaxel + carboplatine, quel que soit le statut d'expression PD-L1.

Place du médicament

LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie est une option de traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules localement avancé non-candidat à une radiochimiothérapie ou métastatique, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

Toutefois, la Commission regrette l'absence de données concluantes permettant de positionner LIBTAYO (cémiplimab) vis-à-vis du standard de traitement actuel à savoir le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1≥ 50%. En conséquence, en l'état actuel des données, la place du cémiplimab en monothérapie vis-à-vis de la monothérapie par pembrolizumab n'est pas connue.

Madf de Bassassa	Follows Inc. (1994) and the
Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Le cémiplimab est indiqué en monothérapie pour le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.
SMR	IMPORTANT
ASMR	 Compte tenu : de la démonstration de la supériorité du cémiplimab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale (HR = 0,68 [IC95% : 0,52-0,87], avec une estimation ponctuelle du gain absolu médian de 7,8 mois, jugé cliniquement pertinent) dans une étude de phase III randomisée en ouvert ; et malgré : l'absence de données comparatives robustes au pembrolizumab, le standard actuel de prise en charge ; l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie liée à la santé ; la Commission de la Transparence considère que LIBTAYO (cémiplimab), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant le pembrolizumab, dans le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.
ISP	LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie est une option de traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules localement avancé non-candidat à une radiochimiothérapie ou métastatique, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1. Toutefois, la Commission regrette l'absence de données concluantes permettant de positionner LIBTAYO (cémiplimab) vis-à-vis du standard de traitement actuel à savoir le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 ≥ 50%. En conséquence, en l'état actuel des données, la place du cémiplimab en monothérapie vis-à-vis de la monothérapie par pembrolizumab n'est pas connue.
Population cible	La population cible est estimée à environ 7 800 patients par an .

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de LIBTAYO (cémiplimab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique ».

LIBTAYO (cémiplimab) a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) dans l'indication évaluée le 21 juin 2021.

Il s'agit de la première évaluation de LIBTAYO (cémiplimab) dans le CBNPC1.

Cette spécialité a déjà été évaluée par la Commission le 18/03/2020 dans le carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé^{1,2}.

02 INDICATIONS

« Carcinome épidermoïde cutané

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CECla) et qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

Carcinome basocellulaire

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (HHI).

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50% des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* qui ont : un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique ».

03 Posologie

Avis version définitive

Le traitement doit être prescrit et surveillé par des médecins qualifiés et expérimentés dans le traitement des cancers.

Recherche de PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC

Il est recommandé de sélectionner les patients en vue d'un traitement par le cémiplimab en monothérapie sur base de l'expression PD-L1 des tumeurs selon un test validé (voir *rubrique 5.1 du RCP*).

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p 3167133/fr/libtayo-cemiplimab, consultée le 10/09/2021

LIBTAYO – Avis du 18/03/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/libtayo pic ins avisdef ct18038.pdf, consulté le 13/09/2021 HAS - Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation 4/34

Posologie

Dose recommandée

La dose recommandée est de 350 mg de cémiplimab, administrée toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Adaptations de doses

Aucune réduction de dose n'est recommandée. Il peut s'avérer nécessaire de reporter l'administration ou d'interrompre le traitement en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient. Des recommandations détaillées sur la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites dans le *Tableau 1 (Adaptations recommandés du traitement)* du RCP.

Carte d'Alerte Patient

Tous les prescripteurs de LIBTAYO doivent connaître les documents éducationnels et informer leurs patients de la Carte d'Alerte Patient, en leur expliquant ce qu'ils doivent faire s'ils présentent un symptôme d'effet indésirable d'origine immunologique et de réactions à la perfusion. Le médecin remettra la Carte d'Alerte Patient à chaque patient.

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3ème chez la femme avec 46 363 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2ème rang chez la femme³.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- les carcinomes épidermoïdes (15% à 25% des cas),
- les carcinomes non épidermoïdes (75% à 85% des cas) : adénocarcinomes, et carcinomes à grandes cellules notamment.

Une prise en charge systémique est nécessaire au stade localement avancé (stade III : 25 à 30%) ou métastatique (stade IV : 40%), et orientée notamment selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur et le statut ECOG du patient.

La prise en charge actuelle du CBNPC localement avancé ou métastatique en $1^{\text{ère}}$ ligne de traitement exprimant PD-L1 (dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales), en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations *EGFR*, ou réarrangements *ALK* ou *ROS1*), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab est un traitement de 1ère intention⁴:

- en monothérapie⁵,
- en association à la chimiothérapie (quel que soit le statut d'expression PD-L1) :
 - en association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde⁶,

³ INCa – Le cancer du poumon en chiffres. Disponible en ligne : https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon (consultée le 13/09/2021)

⁴ NCCN clinical practice guidelines in oncology : non-small cell lung cancer, 2021

⁵ KEYTRUDA – Avis du 17/05/2017. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941 KEYTRUDA – Avis du 17/05/2017. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941 KEYTRUDA – Avis du 17/05/2017. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941 REVER DISPONIBLE (CONSULTE DISPONIBLE) (CONSULTE DIS

¹⁵⁹⁴¹ KEYTRUDA PIC El poumon 1ere ligne Avis2 CT15941.pdf (consulté le 13/09/2021)

6 KEYTRUDA – Avis du 20/02/2019. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280 KEYTRUDA PIC El poumon avec pemetrexed Avis3 CT17280.pdf (consulté le 13/09/2021)

 en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde⁷.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier), quel que soit le statut d'expression PD-L1. L'association nivolumab/ipilimumab peut être associée à deux cycles de chimiothérapie en l'absence de contre-indication dans le CBNPC métastatique, quel que soit le statut d'expression PD-L1⁸. Dans les CBNPC non épidermoïdes, le bévacizumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication⁹; et l'atezolizumab peut être associé au bévacizumab + paclitaxel + carboplatine¹⁰, quel que soit le statut d'expression PD-L1.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dont l'immunothérapie. Malgré l'immunothérapie, le pronostic du CBNPC localement avancé ou métastatique est sombre, avec, en France métropolitaine une survie observée à 5 ans de 20% tous stades confondus¹¹. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de LIBTAYO (cémiplimab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en première ligne chez les patients adultes non-candidats à une radiochimiothérapie définitive dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 (dans ≥ 50% des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

KEYTRUDA – Avis du 09/10/2019. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673 KEYTRUDA CBNPC %C3%A9pidermo%C3%AFde PIC El Avis3 CT17673.pdf (consulté le 13/09/2021)

⁸ OPDIVO – YERVOY – Avis du 16/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19005_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT19005&19006.pdf (consulté le 13/09/2021)

⁹ AVASTIN – Avis du 25/05/2016. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14880_AVASTIN_poumon_PIC_REEV_Avis3_CT14880.pdf (consulté le 13/09/2021)

¹⁰ TECENTRIQ – Avis du 21/10/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460 TECENTRIQ PIC REEV AvisDef CT18460.pdf (consulté le 13/09/2021)

Delafosse, P., Defossez, G., Molinié, F., et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Poumon. Institut National du Cancer (INCa); 2020

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT [‡] identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
		CBNPC de tout ty	pe histologiq	ue		
Génériques du cisplatine (Accord, Mylan, Teva)	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastasé	NA*	NA*	NA*	Oui
Génériques du carboplatine (Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva)	Non	Carcinome du poumon à petites cellules	NA*	NA*	NA*	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre Médicament et génériques (Accord, Arrow, Sandoz)	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules	Oui
GEMZAR (gemcitabine) Lilly et génériques (Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun)	Non	En association au cisplatine en 1ère ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	NA*	NA*	NA*	Oui
TAXOTERE (docetaxel) Sanofi-Aventis et génériques (Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine	
TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb et génériques (Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA*	NA*	NA*	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	Oui	En monothérapie, 1ère ligne du CBNPC métastatique, avec PD-L1 ≥50 %, sans mutations tumorales d' <i>EGFR</i> ou d' <i>ALK</i>	17/05/2017 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine	Oui
OPDIVO (nivolumab) – YERVOY (ipilimumab) Bristol-Myers Squibb	Oui (OPDIVO)	En association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne dans le CBNPC	16/06/2021 (Inscription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la chimiothérapie	Oui

		métastatique, sans mutations tumorales				
		d'EGFR ou d'ALK				
	<u>'</u>	CBNPC non é	pidermoïde	<u>'</u>	1	
ALIMTA (pemetrexed) Lilly et génériques (Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva)	Non	En association au cisplatine en 1ère ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
AVASTIN (bévacizumab) Roche et génériques (Amgen, Pfizer, Samsung)	Non	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1ère ligne du CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
TECENTRIQ (atezolizumab) Roche	Oui	En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1ère ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d' <i>EGFR</i> ou de réarrangement <i>ALK</i>	21/10/2020 (Réévaluatio n)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	Oui	En association à une chimiothérapie pemetrexed et platine, en 1ère ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d' <i>EGFR</i> ou d' <i>ALK</i>	20/02/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (ECOG 0 ou 1)	Oui
		CBNPC épi	dermoïde			
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	Oui	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, 1ère ligne du CBNPC métastatique épidermoïde	09/10/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel (ECOG 0 ou 1)	Oui

[‡] classe pharmaco-thérapeutique, * inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

TECENTRIQ (atézolizumab) en monothérapie dispose d'une AMM dans la même situation clinique que LIBTAYO (cémiplimab) mais son évaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

ABRAXANE (nab-paclitaxel) en association au carboplatine dispose d'une AMM dans la même situation clinique que LIBTAYO (cémiplimab) mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement (dans cette indication) par le laboratoire CELGENE. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Compte tenu d'un développement concomitant, les spécialités suivantes n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude de LIBTAYO (EMPOWER-LUNG-1 : première inclusion le 27/06/2017), une comparaison *versus* ces médicaments n'est donc pas attendue dans le cadre de la présente évaluation :

- OPDIVO-YERVOY (nivolumab-ipilimumab) qui a obtenu une AMM le 05/11/2020,
- TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie qui a obtenu une AMM le 31/04/2021 et TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine qui a obtenu une AMM le 05/03/2019.

Compte tenu d'un développement non-concomitant, il pouvait être attendu une comparaison directe avec KEYTRUDA (pembrolizumab).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LIBTAYO (cémiplimab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments notés dans le tableau ci-dessus ainsi qu'ABRAXANE [(nab-paclitaxel) en association au carboplatine] qui n'a toutefois pas été évalué par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement. Cependant, compte tenu de développements concomitants, il n'est pas attendu une comparaison directe avec TECENTRIQ (atezolizumab) et OPDIVO-YERVOY (nivolumab-ipilimumab) à la date de la présente évaluation. Compte tenu d'un développement non-concomitant, il pouvait être attendu une comparaison directe avec KEYTRUDA (pembrolizumab).

06 Informations sur l'indication evaluee au niveau international

AMM aux Etats-Unis

Depuis le 22 février 2021, LIBTAYO (cémiplimab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne : traitement de 1ère ligne des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé (stades localement avancé non éligible à la radiochimiothérapie définitive ou métastatique), dont les tumeurs expriment des niveaux élevés de PD-L1 (score de proportion tumorale (*Tumor proportion score* TPS) ≥ 50%), après dosage au moyen d'un test approuvé par la FDA, sans altérations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	PRISE E	N CHARGE
Pays	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En	cours
Allemagne	En	cours
Pays-Bas	En	cours
Belgique	En	cours
Espagne	En	cours
Italie	En	cours

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de LIBTAYO (cémiplimab), dans le traitement de 1ère ligne du CBNPC localement avancé non éligible à la radiochimiothérapie définitive ou métastatique, chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 dans ≥ 50% des cellules tumorales, et sans mutation *EGFR* ou réarrangements *ALK* ou *ROS1*, repose sur les résultats de l'étude EMPOWER-Lung 1 (R2810-ONC-1624) analysée ci-dessous. Le laboratoire a aussi fourni les résultats d'une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau non publiée dans une revue à comité de lecture.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude EMPOWER-LUNG-1 (R2810-ONC-1624)

Référence	A global, randomized, phase 3, open-label study of regn2810 (anti-pd-1 antibody) versus platinum-based chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced or metastatic pd-I1 + non-small cell lung cancer ¹²
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03088540
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du cémiplimab en monothérapie en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1ère ligne de traitement du CBNPC localement avancé qui ne sont pas éligibles à la radiochimiothérapie définitive, ou métastatique, chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 sur ≥ 50% des cellules tumorales, et sans mutation <i>EGFR</i> ou réarrangements <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> .
Type de l'étude	Étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en 2 groupes parallèle, comparative <i>versus</i> chimiothérapie standard, stratifiée sur : - l'histologie (épidermoïde vs. non épidermoïde), - la région géographique (Europe, Asie, ou reste du monde). La progression de la maladie était évaluée en aveugle par un Comité de Revue Indépendant (CRI) (méthodologie de type PROBE).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : du 27 Juin 2017 (premier patient inclus) au 27 Février 2020 (dernier patient inclus) Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 01 Mars 2020 Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire 2 (14 Avril 2020), qui est considérée comme l'analyse principale. Etude conduite dans 138 centres dans 24 pays (aucun centre en France)

¹² Sezer, A., Kilickap, S., Gümüs, M. et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. The Lancet. 2021;397(10274)

HAS - Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation 34

Principaux critères d'inclusion

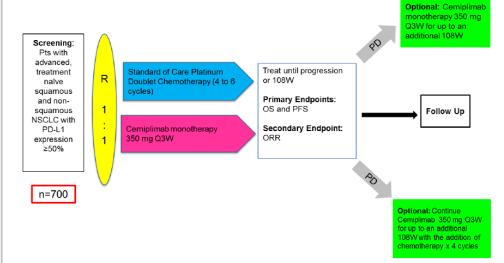
- Adultes ≥ 18 ans.
- CBNPC, de stade IIIB ou IIIC (population localement avancée), non éligible à la radiochimiothérapie définitive, ou avec une rechute locale de la maladie après une radiochimiothérapie définitive, ou métastatique non précédemment traités pour un CBNPC récurrent ou métastatique
- Chimiothérapie ou radiothérapie, pour traitement d'un stade précoce ou avancé non-métastatique, terminée depuis au moins 6 mois
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1
- Absence de mutation EGFR ou translocation ALK ou fusion ROS1
- ECOG 0 ou 1
- Statut PD-L-1 analysé avec expression ≥ 50% par les cellules tumorales

Principaux critères

de non-inclusion

- Patients n'ayant **jamais été fumeurs** (défini par une consommation ≤ 100 cigarettes dans une vie)
- Métastase(s) cérébrale active(s) ou non traitée(s)
- Maladie auto-immune active, connue ou suspectée nécessitant un traitement systémique dans les 2 dernières années
- Infection non contrôlée par le virus de l'hépatite B, C ou le VIH
- Antécédent de maladie pulmonaire interstitielle (fibrose pulmonaire idiopathique, ou pneumonie organisée) ou pneumopathies inflammatoires non infectieuses actives nécessitant des doses immunosuppressives de corticoïdes. Une pneumopathie induite par radiation dans la zone de radiation était autorisée tant que la pneumopathie était résolue ≥ 6 mois avant la randomisation.
- Précédent traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1

Schéma de l'étude



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

 Cémiplimab, 350 mg IV, toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour un maximum de 108 semaines.
 Aucune réduction de dose du cémiplimab n'était autorisée

A noter qu'à partir du 22/08/2018 (Amendement), il était possible d'adjoindre 4 cycles de chimiothérapie (bithérapie) à base de sels de platine (selon le type histologique) si une progression de la maladie était documentée.

Traitements étudiés

Groupe contrôle:

 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (bithérapie), au choix du prescripteur selon les options présentées dans le tableau ci-dessous, jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable

Options	Chimiothérapie	Fréquence d'administration	Maintenance
1	Pémétrexed 500 mg/m² IV + Cisplatine 75 mg/m² IV	J1 de tous les cycles de 21 jours pendant 4 ou 6 cycles	Pémétrexed 500 mg/m² IV en option à J1 de tous les cycles de 21 jours
2	Pémétrexed 500 mg/m² IV + Carboplatine AUC of 5 or 6 mg/mL/minute IV	J1 de tous les cycles de 21 jours pendant 4 ou 6 cycles	Pémétrexed 500 mg/m² IV en option à J1 de tous les cycles de 21 jours
3	Paclitaxel 200 mg/m² IV + Cisplatine 75 mg/m2 IV	J1 de tous les cycles de 21 jours pendant 4 ou 6 cycles	Pas de maintenance
4	Paclitaxel 200 mg/m ² IV + Carboplatine AUC of 5 or 6 mg/mL/minute IV	J1 de tous les cycles de 21 jours pendant 4 ou 6 cycles	Pas de maintenance
5	Gemcitabine 1250 mg/m² IV + Cisplatine 100 mg/m² IV	J1 et J8 uniquement pour la gemcitabine, de tous les cycles de 21 jours pendant 4 ou 6 cycles	Pas de maintenance
6	Gemcitabine 1250 mg/m2 IV + Carboplatine AUC of 5 or 6 mg/mL/minute IV	J1 et J8 uniquement pour la gemcitabine, de tous les cycles de 21 jours pendant 4 ou 6 cycles	Pas de maintenance

A noter qu'à partir du 22/08/2018 (Amendement), un switch au profit du cémiplimab était proposé si une progression de la maladie était documentée pendant ou après la chimiothérapie.

Traitements concomitants:

Autres traitements notables autorisés :

- traitement des métastases osseuses (bisphosphonate, dénosumab),
- traitement de maintenance par pémétrexed pour le CBNPC de type nonépidermoïde,
- radiothérapie palliative.

Deux multiples critères de jugement principaux :

- 1. Survie Globale (SG): définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore vivants à la date de point ont été censurés à leur date de dernière nouvelle.
- 2. Survie Sans Progression (SSP): évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) en aveugle du groupe de traitement selon les critères RECIST 1.1 et définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première progression, ou le décès. Les patients recevant un traitement anticancer ultérieur, avant qu'une progression soit identifiée, ont été censurés à la date de l'évaluation précédant l'instauration du traitement anti-cancer ultérieur.

La SG et la SSP étaient analysées en intention de traiter (ITT).

Critère de jugement hiérarchisé :

 Taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 et défini par la proportion de patient ayant obtenu une réponse complète ou partielle.

Critères de jugement exploratoires :

- Durée de réponse

Critère de jugement principal

Critères de jugement secondaires

- Qualité de vie liée à la santé, mesurée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 (spécifique du cancer) et EORTC QLQ-LC13 (module spécifique au cancer du poumon)¹³
- Tolérance
- Immunogénicité
- Délai avant l'utilisation d'une nouvelle thérapie anti-tumorale.

Le nombre de sujets nécessaire a été fixé à approximativement 700 patients.

Les hypothèses suivantes ont été utilisées (survie globale) :

- Risque α : 0,04 ou 0,05 (réallocation possible du risque alpha alloué à la survie sans progression, bilatéral),
- Puissance: 0,86 pour un alpha à 0,04; 0,88 pour un alpha à 0,05,
- Randomisation: 1:1,
- HR estimé : 1,05 pendant les 6 premiers mois puis 0,58 après 6 mois <u>sans effet</u> <u>de cross-over</u>,
- Survie globale médiane dans le groupe contrôle : 13 mois,
- Taux annuel d'arrêts prématurés de l'étude : 10%,
- Présence de 5 analyses intermédiaires, avec contrôle du risque alpha selon une fonction de dépense de Lan-DeMets.

Sous ces hypothèses, 476 décès étaient nécessaires, correspondant au recrutement d'approximativement 700 patients.

Méthodes d'analyses

La SG et la SSP ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier : courbes, médianes et leur IC 95%. Les comparaisons entre les groupes de randomisation ont été réalisées en utilisant un test du log-rank stratifié (sur le type histologique). Les hazard ratio (HR) et les intervalles de confiance ont été estimés par un modèle de Cox (avec le traitement en covariable, stratifié sur le type histologique).

Deux analyses de sensibilité ont été conduites pour la SG : une selon la méthode « Restricted Mean Survival Time » (RMST) pour évaluer l'impact de la violation de l'hypothèse de risques proportionnels sur les résultats ; une selon une méthode de redressement de l'inférence causale de type g-estimation selon un modèle dit « Rank Preserving Structural Failure Time » (RPSFT) pour étudier l'impact de l'effet des traitements supplémentaires ou switchs de traitement après la progression de la maladie 14.

Méthode d'analyse des résultats

Taille de l'échantillon

Le TRO a été calculé pour chaque groupe, avec son IC 95% correspondant. La différence entre les groupes, et son IC 95% a également été estimée. Le TRO a été comparé entre les groupes en utilisant la méthode de Cochran Mantel Haenszel, stratifiée sur le type histologique.

La durée de réponse a été décrite (médiane et étendue), et présentée graphiquement selon le groupe de traitement selon une méthode de Kaplan-Meier.

L'évolution au cours du temps des scores des échelles des questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13 au cours du temps a été analysée par modèles mixtes pour mesures répétées estimées par maximum de vraisemblance restreint avec comme effets fixes le groupe de traitement, le cycle de traitement, le score baseline, l'histologie, la région géographique, ainsi qu'une interaction entre le score

¹³ Le questionnaire auto-administré EORTC-QLQ-C30 est un instrument de mesure de la qualité de vie liée à la santé spécifique du cancer en 30 items. Il est composé d'une échelle de santé globale, de cinq échelles fonctionnelles (fonctionnement physique, émotionnel, cognitif, social, impact de l'altération du fonctionnement sur les activités) et de huit échelles de symptômes (fatigue, nausées / vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée). La métrique des échelles est standardisée de 0 à 100 (avec 100 indiquant un meilleur niveau de fonctionnement ou de santé globale, ou un plus fort niveau de symptômes). L'EORTC-QLQ-LC-13 est un module complémentaire spécifique du cancer du poumon mesurant 10 échelles de symptômes : la dyspnée, la toux, l'hémoptysie, la sécheresse buccale, la dysphagie, la neuropathie périphérique, l'alopécie, les douleurs du bras ou de l'épaule, la douleur thoracique, les douleurs autres.

¹⁴ Robins, James M., and Anastasios A. Tsiatis. "Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models." *Communications in Statistics-Theory and Methods* 20.8 (1991): 2609-2631

baseline, le temps et le groupe de traitement. Ces modèles ont été utilisés pour estimer par échelles le changement moyen par rapport à baseline, tous temps de mesures confondus. Concernant les échelles de l'EORTC QLQ-C30, une différence minimale cliniquement pertinente d'amélioration autour de 5 à 15 points selon les échelles est généralement considérée comme ayant une pertinence clinique dans le cancer du poumon¹⁵.

Contrôle du risque a : multiplicité des critères

Afin de maintenir un risque alpha global à 0,05 (bilatéral) entre les 2 multiples critères de jugements principaux, une procédure de répartition et de possible réallocation du risque alpha a été utilisée. Premièrement, la SG et la SSP étaient testées simultanément : avec respectivement un risque alpha de 0,04 alloué à la SG et de 0,01 alloué à la SSP. Si le résultat seul de la SSP était non significatif, le risque alpha associé pouvait être réalloué pour le test statistique de la SG, et inversement. Le TRO, en tant que critère de jugement hiérarchisé n'était testé qu'en cas de significativité des deux multiples critères de jugement principaux.

Contrôle du risque α : analyse intermédiaire

Cinq analyses intermédiaires de la SG étaient prévues au protocole. Une fonction de dépense du risque alpha par méthode de Lan-DeMets a été utilisée. La deuxième analyse intermédiaire était prévue lors de l'observation d'environ 50% des événements de SG (environ 238 décès).

Les résultats de l'analyse intermédiaire étaient analysés par un comité de surveillance indépendant, qui pouvait recommander la poursuite ou l'arrêt de l'étude. Comme le bénéfice statistiquement significatif du cémiplimab a été démontré par rapport à la chimiothérapie en termes de SG lors de la deuxième analyse intermédiaire, le sponsor a décidé de permettre aux patients initialement randomisés dans le groupe chimiothérapie d'être traités par le cémiplimab en monothérapie. Tous les critères de jugement pré-spécifiés ont ainsi été analysés. Cette analyse est ainsi considérée comme l'analyse finale.

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes, à titre exploratoire, sans procédure de gestion du risque alpha liée à la multiplicité des tests ont été conduites selon divers critères. Du fait de leur nature purement exploratoire et du fait des faibles effectifs de patients constatés dans certains des sous-groupes, ces résultats ne seront pas présentés car ils ne peuvent constituer des résultats confirmatoires avec un niveau de preuve suffisant.

Population d'analyse

Population en intention de traiter : correspond à l'ensemble des patients randomisés, analysés selon leur groupe de randomisation. Cette population a été utilisée pour les critères d'efficacité.

Deux populations nommées « en intention de traiter modifiée 1 » (mITT-1) et en « intention de traiter modifiée 2 » (mITT-2) ont été définies. En raison d'incidents survenus lors de la réalisation des tests PD-L1, pendant la période de sélection des patients avant août 2018, les modalités de réalisation de ce test PD-L1 ont été amendées au cours de l'étude¹⁶. Ainsi les patients testés avant août 2018 ont été re-

¹⁵ Maringwa JT, Quinten C, King M, et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2011 Nov;19(11):1753-60. doi: 10.1007/s00520-010-1016-5. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20886240.

^{16 :} Le laboratoire central NeoGenomics a été choisi pour analyser l'expression du marqueur PD-L1 (test IHC 22C3 pharmDx) et déterminer la présence de mutation EGFR ou réarrangements ALK ou ROS1 dans les échantillons tumoraux issus des patients de l'étude R2810-ONC-1624. Le test IHC 22C3 pharmDx était autorisé par la FDA aux Etats-Unis pour son utilisation avec le pembrolizumab et dispose du marquage CE en Europe. Au cours de l'étude, le promoteur a été informé d'un certain nombre de défauts de qualité concernant ces tests, incluant des contrôles de lots non conformes aux instructions d'utilisation (IFU) approuvées par la

testés à partir de l'échantillon tumoral initial selon les instructions d'utilisation (*Instructions for use* - IFU) approuvés par la FDA. Ces éléments ont conduit à la définition de 2 populations d'analyse supplémentaires :

- **la population mITT-1**, définie par l'ensemble des patients dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 50% selon un test réalisé conformément aux IFU :
 - avant août 2018 soit tous les patients qui ont refait un test et dont le test était positif;
 - et après août 2018, soit tous les patients randomisés après la mise en œuvre des nouvelles modalités de réalisation du test PD-L1;
- la population mITT-2, définie par l'ensemble des patients randomisés après août 2018 et dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 50% selon un test réalisé conformément aux IFU.

Des analyses de sensibilité sur les critères de jugement principaux ont été réalisées sur les populations mITT-1 et mITT-2. Ces sous populations n'ayant pas été préspécifiées dans le plan d'analyse statistique de l'étude, les résultats seront présentés à titre purement exploratoire.

Population de tolérance : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, analysés selon le traitement effectivement reçu. Cette population a été utilisée pour l'analyse de la tolérance.

Gestion des données manquantes

Les analyses réalisées sont des analyses dites « complete case », c'est-à-dire sans procédure particulière d'imputation des données manquantes.

Principaux amendements au protocole

- 22 Août 2018 : augmentation de la cible de recrutement de 300 à 700 patients, possibilité d'adjoindre 4 cycles de chimiothérapie chez les patients du groupe expérimental si une progression de la maladie était observée, possibilité de switch pour le cémiplimab chez les patients du groupe contrôle si une progression de la maladie était observée
- 28 Mai 2019 : la SG devient le 2ème multiple critère de jugement principal et une analyse intermédiaire est planifiée
- 23 Octobre 2019 : 4 analyses intermédiaires sont ajoutées
- 13 Mai 2020 : suite à une analyse intermédiaire statistiquement significative pour la SG, l'ensemble des patients du groupe contrôle se voit proposer du cémiplimab en monothérapie jusqu'à 108 semaines de traitement

<u>Résultats</u>:

Effectifs

Au total, 710 patients ont été randomisés dans l'étude : 356 dans le groupe cémiplimab, et 354 dans le groupe chimiothérapie (**population ITT**).

Treize patients (1,8%) n'ont pas reçu de traitement à l'étude : 1 (0,1%) dans le groupe cémiplimab, et 12 (1,7%) dans le groupe chimiothérapie. Les motifs étaient des critères d'inclusion qui n'étaient plus respectés pour 2 patients, un retrait de consentement pour 5 patients, une progression de la maladie avant le début du traitement pour 1 patient et autres pour 5 patients. La **population de tolérance** était donc composée de 697 patients.

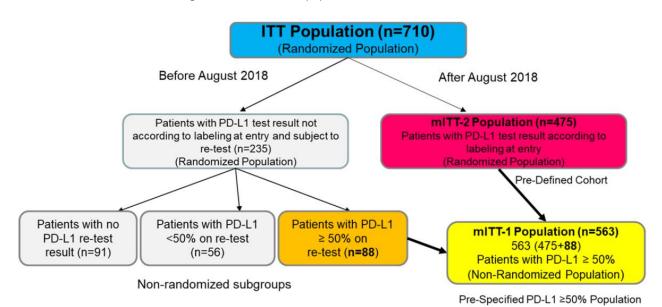
FDA, impactant les résultats. Le promoteur de l'étude a alors mis en place des mesures correctives notamment une surveillance supplémentaire pour s'assurer que la réalisation des tests par le laboratoire NeoGenomics était conforme aux IFU approuvés par la FDA (après août 2018). Au total, 235 patients avaient été testés avant août 2018 et étaient concernés. En novembre 2018, le promoteur a initié le transfert des tests PD-L1 du laboratoire NeoGenomics au laboratoire Q2 Solutions qui utilisait le test Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx IUO selon les IFU approuvés par la FDA et sous la supervision de Dako / Agilent. Ce transfert s'est terminé en mars 2019.

Sélection n=3662 Non sélectionnés n=2952 Critère d'éligibilité non atteint n=2793 Retrait du consentement n=59 Décès n=41 Autres n=54 - El n=5 Randomisation n=710 Groupe chimiothérapie n=354 paclitaxel + carboplatine n=128 pemetrexed + carboplatine n=102 Groupe cemiplimab n=356 pemetrexed + cisplatine n=39 gemcitabine + carboplatine n=37 gemcitabine + cisplatine n=37 paclitaxel + cisplatine n=11 Patients non traités n=12 Retrait du consentement n=5 Critère d'éligibilité non atteint Patients non traités n=1 Progression de la maladie avant le début Décision du patient n=2 du traitement n=1 Décision du médecin n =1 Autres n=2 Patients traités par chimiothérapie n=342 paclitaxel + carboplatine n=127 pemetrexed + carboplatine n=98 Patients traités par cemiplimab pemetrexed + cisplatine n=35 n=355 gemcitabine + carboplatine n=40 gemcitabine + cisplatine n=26 paclitaxel + cisplatine n=9 Autres régimes à base de sel de platine n=7 Arrêt du traitement n=148 Arrêt du traitement n=210 - Progression de la maladie n=84 Progression de la maladie n=133 Décès n=25 Décès n=29 El n=23 Décision du patient n =9 Retrait du consentement n=9 Décision du patient n =7 Retrait du consentement n=8 Décision du médecin n =5 Décision du médecin n =5 Perdus de vue n=4 Perdus de vue n=3 - Traitement en cours n=139 Traitement en cours n=45 - Traitement terminé n=6 - Traitement terminén=149 - Population ITT n=356 - Population ITT n=354 Population traitéen=355 Population traitéen=342

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude EMPOWER-LUNG-1

La **population « mITT1 »** (l'ensemble des patients dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 50% selon un test réalisé conforme, **population non randomisée**) était composée de 563 patients (79% de la population ITT) : 283 patients dans le groupe cémiplimab, 280 patients dans le groupe chimiothérapie. La **population « mITT2 »** (l'ensemble des **patients randomisés** après août 2018 et dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 50% selon un test réalisé conforme) était composée de 475 patients (67% de la population ITT) : 238 patients dans le groupe cémiplimab, 237 patients dans le groupe chimiothérapie.

Figure 2. Définition des populations "mITT1" et "mITT2"17



Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 63 ans et 85% des patients étaient des hommes. L'origine géographique majoritaire était l'Europe (77%). Le score ECOG était 0 pour 27% des patients et 1 pour 73% d'entre eux.

L'histologie était épidermoïde pour 44% des patients, et non-épidermoïde pour 56% d'entre eux. Tous les patients étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs. Les principales localisations des métastases étaient pulmonaires (66%), osseuses (25%), surrénaliennes (21%), ou hépatiques (15%). Le statut PD-L1 était <1% chez 6 patients, entre 1% et 49% chez 7% des patients, ≥ 50% chez 79% des patients, inconnu chez 13% des patients.

Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation.

Les caractéristiques des patients des populations « mITT1 » et « mITT2 » étaient similaires à celles de la population ITT.

¹⁷ Figure issue du rapport d'étude clinique fourni par le laboratoire HAS - Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation 34

Table 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude EMPOWER-LUNG-1

	Groupe cémiplimab (N = 356)	Groupe chimiothérapie (N = 354)	Total (N = 710)
Age, ans			
Médiane (min-max)	63,0 (31 - 79)	64,0 (40 - 84)	63,0 (31 - 84)
Sexe			
Homme	312 (87,6)	294 (83,1)	606 (85,4)
Origine géographique, n(%)			
Europe	275 (77,2)	278 (78,5)	553 (77,9)
Asie	39 (11,0)	38 (10,7)	77 (10,8)
Reste du monde	42 (11,8)	38 (10,7)	80 (11,3)
ECOG, n(%)			
0	96 (27,0)	96 (27,1)	192 (27,0)
1	260 (73,0)	258 (72,9)	518 (73,0)
Histologie, n(%)			
Non épidermoïde	197 (55,3)	202 (57,1)	399 (56,2)
Epidermoïde	159 (44,7)	152 (42,9)	311 (43,8)
Tabagisme, n(%)			()
Fumeur	133 (37,4)	120 (33,9)	253 (35,6)
Ancien fumeur	223 (62,6)	234 (66,1)	457 (64,4)
Stade, n(%)	(:)	(, ,)	
Localement avancé (IIIA/IIIB/IIIC)	63 (17,7)	52 (14,7)	115 (16,2)
Métastatique (IV)	293 (82,3)	302 (85,3)	595 (83,8)
Principales localisations des métastases	007 (00 0)	0.40 (00.0)	470 (00.0)
Pulmonaire	227 (63,8)	243 (68,6)	470 (66,2)
Hépatique	54 (15,2)	54 (15,3)	108 (15,2)
Osseuse	80 (22,5)	97 (27,4)	177 (24,9)
Surrénalienne	76 (21,3)	71 (20,1)	147 (20,7)
Cérébrale (connue et pré-traitée)	44 (12,4)	39 (11,0)	83 (11,7)
Statut PD-L1	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
0	3 (0,8)	3 (0,8)	6 (0,8)
1-49%	26 (7,3)	24 (6,8)	50 (7,0)
≥ 50%	283 (79,5)	280 (79,1)	563 (79,3)
Inconnu	44 (12,4)	47 (13,3)	91 (12,8)

Multiples critères de jugement principaux : Survie Globale (SG) et Survie Sans Progression (SSP) évaluée par un CRI, population ITT

1. Survie Globale

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (gel de base le 01/03/2020), le suivi médian des patients était de 13 mois (min-max : 0,1-32).

Un total de 249 décès (35%) a été comptabilisé au cours du suivi : 108 (30%) dans le groupe cémiplimab, et 141 (40%) dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de survie globale était de 22,1 mois [IC95% : 17,7-NE] dans le groupe cémiplimab versus 14,3 mois [IC95% : 11,7-19,2] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,8 mois, HR_{stratifié}= 0,68 [IC95% : 0,52-0,87], p=0,0022 (inférieur au seuil prédéfini = 0,00255).

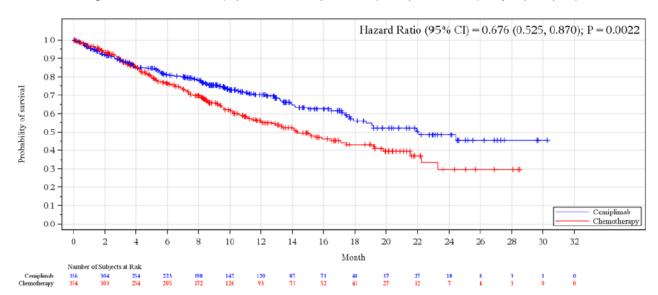


Figure 3. Courbes de SG (représentation Kaplan Meier) – Population ITT (analyse principale)

Le résultat étant statistiquement significatif, cette analyse est devenue l'analyse principale. Les résultats de l'analyse de sensibilité selon la méthode RMST pour prise en compte de la violation de l'hypothèse des risques proportionnels étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale. Les résultats de l'analyse de sensibilité selon la méthode d'ajustement RPSFT pour étude de l'impact de l'effet des traitements supplémentaires ou switchs de traitement après la progression de la maladie étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

2. Survie Sans Progression

Un total de 463 événements (65%) a été comptabilisé au cours du suivi : 201 (56%) dans le groupe cémiplimab, et 262 (75%) dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de SSP était de 6,2 mois [IC95% : 4,5-8,3] dans le groupe cémiplimab *versus* 5,6 mois [IC95% : 4,5-6,1] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 0,6 mois, HR_{stratifié}= 0,59 [IC95% : 0,49-0,72], p<0,0001 (inférieur au seuil prédéfini).

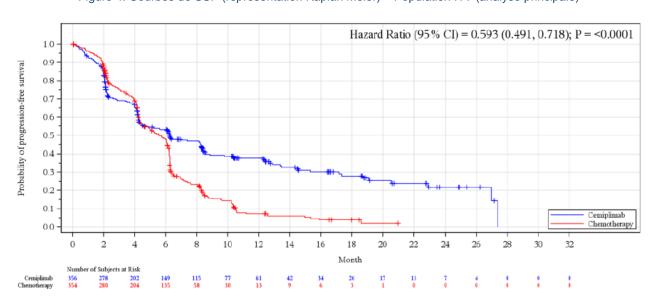


Figure 4. Courbes de SSP (représentation Kaplan Meier) – Population ITT (analyse principale)

Analyses selon les sous-populations « mITT1 » et « mITT2 »

Ces analyses de sensibilité suggèrent un résultat cohérent avec ceux de l'analyse principale en ITT. **Dans la population « mITT1 »**, la médiane de SG était non atteinte [IC95% : 17,9-NE] dans le

groupe cémiplimab et de 14,2 mois [IC95% : 11,2-17,5] dans le groupe chimiothérapie, $HR_{\text{stratifié}}=0,57$ [IC95% : 0,42-0,77]. La médiane de SSP était de 6,2 mois [IC95% : 6,1-8,8] dans le groupe cémiplimab et de 5,7 mois [IC95% : 4,5-6,2] dans le groupe chimiothérapie, $HR_{\text{stratifié}}=0,54$ [IC95% : 0,43-0,68].

Dans la population « mITT2 », la médiane de SG était non atteinte [IC95% : NE-NE] dans le groupe cémiplimab et de 12,1 mois [IC95% : 10,2-17,5] dans le groupe chimiothérapie, HR_{stratifié}= 0,57 [IC95% : 0,40-0,80]. La médiane de SSP était de 6,3 mois [IC95% : 4,5-8,5] dans le groupe cémiplimab et de 5,6 mois [IC95% : 4,3-6,2] dans le groupe chimiothérapie, HR_{stratifié}= 0,60 [IC95% : 0,47-0,77].

Les courbes de Kaplan-Meier correspondantes sont présentées en Annexe I.

Critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué par un CRI

Le taux de répondeurs a été de 37% [IC95% : 31-42] dans le groupe cémiplimab *versus* 21% [IC95% : 17-25] dans le groupe chimiothérapie, p<0,0001 (inférieur au seuil prédéfini). Il s'agissait majoritairement d'une réponse partielle : 33% dans le groupe cémiplimab, et 20% dans le groupe chimiothérapie.

La différence entre les deux taux de réponse objective a été estimée à 16%.

Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères **sont considérés comme purement exploratoires.**

La durée médiane de réponse observée a été de 21 mois [IC95% : 14,9-NE] dans le groupe cémiplimab et de 6 mois [IC95% : 4,3-6,4] dans le groupe chimiothérapie.

7.1.2 Autres données : comparaison indirecte par méta-analyse en réseau¹⁸

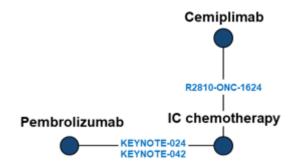
En l'absence de comparaison directe liée au développement concomitant des immunothérapies de type anti PD-L1, une comparaison indirecte (méta-analyse en réseau) non publiée dans une revue à comité de lecture a été fournie. Cette méta-analyse en réseau compare le cémiplimab au pembrolizumab et à la chimiothérapie dans le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.

Une recherche systématique de la littérature a été effectuée pour l'identification de publications d'études pertinentes en octobre 2019 via la plateforme OVID sur les bases de données suivantes : Medline, Embase et Cochrane Central Register of controlled trials depuis 1980. Les bases de données d'actes de conférences (American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), World Conference on Lung Cancer (WCLC), European Lung Cancer Conference (ELCC) et Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)) ainsi que le site du registre d'essai clinique de l'US National Institutes of Health (http://www.clinicaltrials.gov) ont également été interrogés. Une revue manuelle de la bibliographie de récentes revues systématiques de la littérature et méta-analyses (publiées depuis 2018) ainsi que de monographies de médicaments a aussi été effectuée.

Le réseau d'évidence et les études sélectionnées sont résumés dans la figure ci-dessous.

¹⁸ Wilson, F., Keeping, S., Chan, K. and Glowienka, E. Network meta-analysis of clinical trials supporting cémiplimab monotherapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 ≥50%. Technical report version 1. Precision HEOR; 2021

Figure 5. Réseau d'évidence de la méta-analyse en réseau incluant la population ITT de l'étude EMPOWER-LUNG-1 (R2810-ONC-1624)



Les différents paramètres des distributions nécessaires ont été estimées selon une méthode bayésienne par échantillonneur de Gibbs (méthode de type « Markov Chain Monte Carlo ») en utilisant des distributions *a priori* non informatives. Au vu du faible nombre d'essais retenus (avec seulement une à deux comparaisons directes entre deux options de traitements), des modèles à effets fixes ont été privilégiés pour l'estimation de l'efficacité relative (Hazard-Ratios (HR)) entre les différents traitements. Les courbes de SG selon une méthode de Kaplan-Meier pour chaque option de traitement étudié ainsi que les HR correspondants ont été estimés à partir des paramètres d'un modèle polynomial fractionnaire de second ordre à effets fixes.

Bien que la qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau peut être jugée comme acceptable, et bien que les estimations retrouvées soient cohérentes avec les comparaisons directes disponibles, des limites peuvent être soulevées :

- une hétérogénéité en termes de caractéristiques susceptibles d'expliquer une partie de la variabilité de l'effet traitement est retrouvée, principalement entre l'étude EMPOWER-LUNG-1 et l'étude KEYNOTE-024 (comparativement à l'étude KEYNOTE-024, il y a dans l'étude EMPOWER-LUNG-1 : plus d'hommes, uniquement des patients ECOG 0 et 1, plus de patients de stade III, plus de carcinomes épidermoïdes et une plus faible proportion de patients avec PD-L1 exprimé ≥ 50%) ;
- la tolérance n'es pas mise en balance au regard des résultats d'efficacité entre les différentes options thérapeutiques comparées.

Au total, ces données n'ont pas suggéré une différence statistiquement significative d'efficacité relative du cémiplimab par rapport au pembrolizumab en termes de SG (HR = 1,01 [IC95% : 0,74-1,37]). Toutefois, en l'absence de toute définition pré-spécifiée de marges d'équivalence ou de non-infériorité, et au vu des limites évoquées dans le paragraphe précédent, ce résultat ne peut constituer une preuve de l'équivalence ou de la non-infériorité du cémiplimab par rapport au pembrolizumab et n'a donc qu'une valeur exploratoire.

07.2 Qualité de vie spécifique liée à la santé évaluée par Patient-Reported Outcomes (PRO)

La qualité de vie liée à la santé des patients, dans l'étude EMPOWER-LUNG-1, a été analysée à l'aide du questionnaire auto-administré spécifique du cancer EORTC-QLQ-C30 et du questionnaire EORTC QLQ-LC13 (module spécifique au cancer du poumon).

En l'absence de toute procédure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, et au vu du caractère ouvert de l'étude, ces résultats sont purement exploratoires et ne seront pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude EMPOWER-LUNG-1

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées lors de l'analyse principale du 01/03/2020.

La population de tolérance a inclus 697 patients : 355 dans le groupe cémiplimab, et 342 dans le groupe chimiothérapie.

Les durées médianes de traitement étaient :

- dans le groupe cémiplimab : 27,3 semaines (min-max : 0,3-115),
- dans le groupe chimiothérapie : 17,7 semaines (min-max : 0,6-87).

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 88,2% dans le groupe cémiplimab et de 94,2% dans le groupe chimiothérapie.

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Les El les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous (au moins 10% dans un des groupes de traitement).

Tableau 2. Événements indésirables les plus fréquents dans l'étude EMPOWER-LUNG-1, au 01/03/2020

		olimab 355		hérapie 342
	Tout grade	Grades 3-4	Tout grade	Grades 3-4
Anémie	52 (14,6)	12 (3,4)	171 (50,0)	56 (16,4)
Diminution de l'appétit	42 (11,8)	2 (0,6)	63 (18,4)	1 (0,3)
Fatigue	36 (10,1)	4 (1,1)	58 (17,0)	5 (1,5)
Pneumonie	33 (9,3)	17 (4,8)	37 (10,8)	19 (5,6)
Constipation	27 (7,6)	0	52 (15,2)	0
Nausées	22 (6,2)	0	97 (28,4)	4 (1,2)
Vomissements	15 (4,2)	0	49 (14,3)	4 (1,2)
Thrombocytopénie	7 (2,0)	0	52 (15,2)	28 (8,2)
Neutropénie	6 (1,7)	2 (0,6)	63 (18,4)	35 (10,2)
Diminution du nombre de plaquettes	5 (1,4)	0	36 (10,5)	12 (3,5)
Alopécie	4 (1,1)	0	82 (24,0)	2 (0,6)
Neuropathie périphérique	3 (0,8)	1 (0,3)	37 (10,8)	1 (0,3)
Diminution du nombre de neutrophiles	2 (0,6)	1 (0,3)	42 (12,3)	18 (5,3)

Événements indésirables (EI) de grades 3-4

La proportion de patients ayant présenté un El de grade ≥ 3 a été de 37,2% dans le groupe cémiplimab et de 48,5% dans le groupe chimiothérapie.

Les El de grade \geq 3 les plus fréquemment rapportés dans le groupe cémiplimab (\geq 2% des patients) étaient une pneumonie (4,8%), une anémie (3,4%), une hyponatrémie (2,5%), une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (2,3%), une embolie pulmonaire (2,3%) et une dyspnée (2,0%). Les El de grade \geq 3 les plus fréquemment rapportés dans le groupe chimiothérapie (\geq 5% des patients) étaient une anémie (16,4%), une neutropénie (10,2%), une thrombocytopénie (8,2%), une pneumonie (5,6%), une diminution du nombre de neutrophiles (5,3%).

Événements indésirables (EI) graves

La proportion de patients ayant présenté un El grave a été de 28,2% dans le groupe cémiplimab et de 27,5% dans le groupe chimiothérapie.

L'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe cémiplimab (≥ 2% des patients) était une pneumonie (4,8%). Dans le groupe chimiothérapie, les EIG les plus fréquemment rapportés étaient une pneumonie (5,0%), une anémie (3,8%) et une neutropénie fébrile (2,3%).

Événements indésirables ayant entrainé l'arrêt du traitement

La proportion de patients ayant présenté un El ayant entrainé l'arrêt du traitement a été de 6,5% dans le groupe cémiplimab et de 4,1% dans le groupe chimiothérapie.

Les El les plus fréquents ont été :

- dans le groupe cémiplimab : une pneumopathie inflammatoire (1,1%), un accident vasculaire cérébral ischémique (0,6%) et une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (0,6%) ;
- dans le groupe chimiothérapie : une thrombopénie (0,9%) et une anémie (0,6%).

Décès

L'incidence d'El ayant conduit au décès et liés au traitement était comparable entre les 2 groupes de traitement : 2,5% dans le groupe cémiplimab et 2,0% dans le groupe chimiothérapie.

Dans le groupe cémiplimab, les El liés au traitement ayant conduit au décès de 9 patients étaient : un choc septique, une myocardite d'origine immunologique, une insuffisance cardiaque, une insuffisance cardiaque lié à une insuffisance respiratoire, une néphrite, une hyper progression tumorale et une cause inconnue.

Dans le groupe chimiothérapie, les El liés au traitement ayant conduit au décès de 7 patients étaient : une embolie pulmonaire (2 patients), un abcès pulmonaire, une pneumonie (2 patients), un arrêt cardiaque et un infarctus du myocarde.

Événements indésirables d'origine immunologique

La proportion de patients ayant rapporté au moins un El d'origine immunologique selon l'investigateur était plus élevée dans le groupe cémiplimab par rapport au groupe chimiothérapie (17,5% vs. 2,3%).

L'incidence d'El d'origine immunologique de grade ≥ 3 était de 4,8% dans le groupe cémiplimab et de 0,3% dans le groupe chimiothérapie.

Les El d'origine immunologique les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) dans le groupe cémiplimab étaient une hypothyroïdie (5,6%), une hyperthyroïdie (4,2%) et une pneumopathie inflammatoire (2,0%).

Dans le groupe chimiothérapie, un El d'origine immunologique - une hyperthyroïdie - a été rapportée par plus d'un 1 patient (n=3 ; 0,9%).

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été rapportés dans les proportions suivantes :

- Toxicité d'origine immunologique de grade ≥ 3 : 7,6% dans le groupe cémiplimab et 0% dans le groupe chimiothérapie ;
- Réaction liée à la perfusion de grade ≥ 2 : 4,2% dans le groupe cémiplimab et 0,6% dans le groupe chimiothérapie ;
- Réactions allergiques de grade ≥ 2 : 1,4% dans le groupe cémiplimab et 0,6% dans le groupe chimiothérapie.

Immunogénicité

Au total, 221 (62%) patients du groupe cémiplimab ont été inclus dans l'analyse *Anti-Drug-Antibody* (*ADA*).

L'immunogénicité était faible chez les patients traités par le cémiplimab avec 2,3% (5 patients) des patients ayant une réponse ADA positive.

Aucun anticorps anti-médicament neutralisant (*Neutralizing anti-drug antibody Nab*) n'a été détecté chez les patients avec une réponse ADA positive.

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

Le résumé des risques du PGR de LIBTAYO (cémiplimab) (version 2.0 datée du 20 Mai 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	 Evènements indésirables d'origine immunologique (pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique, colites, hépatites, endocrinopathies, réactions cutanées d'origine immunologique, néphrites et autre évènements indésirables d'origine immunologiques) Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	- Absence d'efficacité due aux ADA (Anti-Drug-Antibody)
Informations manquantes	- Tolérance à long terme

7.3.3 Données issues des rapports de pharmacovigilance (PBRER)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance des PBRER couvrant la période du 28/09/2020 au 27/03/2021 (8ème version).

Au cours de cette période, un signal a été identifié : cystite non infectieuse.

Le PRAC (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance de l'Agence Européenne des Médicaments) a demandé, en mai 2021, à tous les titulaires d'AMM d'un inhibiteur de points de contrôle, de mettre à jour l'information produit en ajoutant la cystite non infectieuse parmi les effets indésirables d'origine immunologique. La notice patient sera également mise à jour en conséquence.

7.3.4 Données issues du RCP

- « Des effets indésirables cutanés graves (EICG), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés chez des patients recevant du cémiplimab. Par ailleurs, le RCP décrit certains effets indésirables, s'appuyant sur la sécurité d'emploi du cémiplimab chez 816 patients dans le cadre d'études cliniques en monothérapie.
 - Effets indésirables d'origine immunologique :
 - o pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique ;
 - o colite d'origine immunologique ;
 - o hépatite d'origine immunologique ;
 - o troubles endocriniens d'origine immunologique ;
 - o effets indésirables cutanés d'origine immunologique ;
 - o néphrite d'origine immunologique ;
 - o autres effets indésirables d'origine immunologique. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LIBTAYO (cémiplimab) dans son extension d'indication en monothérapie pour le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique, repose majoritairement sur les résultats de la seconde analyse intermédiaire, considérée comme l'analyse principale, d'une étude de phase III (EMPOWER-LUNG-1).

Cette étude de supériorité, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé le cémiplimab en monothérapie (350 mg IV), à 4 à 6 cycles de chimiothérapie (au choix de l'investigateur, parmi 6 options), en 2 groupes parallèles.

Le cémiplimab pouvait être poursuivi, à même posologie, jusqu'à la progression ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour un maximum de 108 semaines. Un amendement au protocole a rendu possible dans le groupe expérimental l'adjonction de 4 cycles de chimiothérapie, et dans le groupe contrôle un switch pour le groupe cémiplimab, en cas de progression de la maladie documentée.

Au total, 710 patients ont été randomisés : 356 dans le groupe cémiplimab et 354 dans le groupe chimiothérapie. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. L'âge médian des patients était de 63 ans et la majorité des patients ont été inclus en Europe (77%). Il s'agissait en majorité d'hommes (85%), tous fumeurs ou anciens fumeurs, avec un score ECOG

0 (27%) ou 1 (73%). L'histologie majoritaire était non-épidermoïde (56%). Le statut PD-L1 était <1% chez 6 patients, entre 1% et 49% chez 7% des patients, ≥ 50% chez 79% des patients, inconnu chez 13% des patients.

Efficacité

Les multiples critères de jugement principaux étaient la survie globale et la survie sans progression. L'analyse intermédiaire de la survie globale et de la survie sans progression a été effectuée sur les données du 01/03/2020, avec un suivi médian de 13 mois.

A cette date, il existait une différence statistiquement significative de la survie globale en faveur du groupe cémiplimab : médiane de 22,1 mois [IC95% : 17,7-NE] *versus* 14,3 mois [IC95% : 11,7-19,2] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,8 mois, HR_{stratifié}= 0,68 [IC95% : 0,52-0,87], p=0,0022 (inférieur au seuil prédéfini).

De plus, il existait une différence statistiquement significative de la survie sans progression en faveur du groupe cémiplimab : médiane de 6,2 mois [IC95% : 4,5-8,3] *versus* 5,6 mois [IC95% : 4,5-6,1] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 0,6 mois, HR_{stratifié}= 0,59 [IC95% : 0,49-0,72], p<0,0001 (inférieur au seuil prédéfini).

Un critère de jugement secondaire a été analysé selon une procédure hiérarchisée : le taux de réponse objective, évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1. Lors de l'analyse principale, il existait une différence statistiquement significative du taux de réponse objective : 37% [IC95% : 31-42] dans le groupe cémiplimab *versus* 21% [IC95% : 21-30] dans le groupe chimiothérapie, p<0,0001 (inférieur au seuil prédéfini). Il s'agissait majoritairement d'une réponse partielle : 33% dans le groupe cémiplimab et 20% dans le groupe chimiothérapie.

Les autres critères de jugement secondaires sont exploratoires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α .

Etant donné le caractère en ouvert de l'étude, et l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α , aucune conclusion de fort niveau de preuve ne peut être tirée des résultats de qualité de vie liée à la santé.

Tolérance

Les données de tolérance sont celles rapportées lors de l'analyse principale du 01/03/2020 (durée médiane d'exposition de 27,3 semaines dans le groupe cémiplimab et de 17,7 semaines dans le groupe chimiothérapie). La population de tolérance a inclus 697 patients.

La proportion d'événements indésirables (EI) graves a été de 28,2% dans le groupe cémiplimab et de 27,5% dans le groupe chimiothérapie. La proportion d'EI de grade ≥ 3 a été de 37,2% dans le groupe cémiplimab et de 48,5% dans le groupe chimiothérapie.

Les arrêts de traitement pour EI ont été rapportés chez 6,5% des patients du groupe cémiplimab et 4,1% des patients du groupe chimiothérapie.

Les El d'origine immunologique sont des risques importants identifiés avec LIBTAYO (cémiplimab). Les El d'origine immunologique les plus fréquents ont été dans le groupe cémiplimab : une hypothyroïdie (5,6%), une hyperthyroïdie (4,2%) et une pneumopathie inflammatoire (2,0%).

Dans le groupe cémiplimab, à noter également la survenue de réactions liées à la perfusion ≥ grade 2 et de réactions allergiques ≥ grade 2 chez 4,2 et 1,4% des patients respectivement.

Enfin, selon les données issues du RCP, des effets indésirables cutanés graves (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients recevant du cémiplimab, ainsi que divers effets indésirables d'origine immunologique.

Discussion

Au total, compte tenu:

- des données disponibles, issues d'une étude randomisée, en ouvert, ayant démontré une supériorité du cémiplimab, par rapport à la chimiothérapie, en termes de :
 - survie globale : médiane de 22,1 mois versus 14,3 mois (HR_{stratifié}= 0,68 [IC95% : 0,52-0,87]), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,8 mois ;
 - o survie sans progression : médiane de 6,2 mois *versus* 5,6 mois (HR_{stratifié}= 0,59 [IC95% : 0,49-0,72]), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 0,6 mois ;
 - taux de réponse objective : 37% versus 21%, avec une estimation ponctuelle de la différence de 16% ;
- de certaines limites méthodologiques :
 - o l'absence de données robustes quant à l'apport du cémiplimab par rapport au pembrolizumab en monothérapie chez les patients PD-L1 ≥ 50% alors qu'une comparaison directe était faisable ;
 - l'absence de conclusion pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie liée à la santé;
 - l'incertitude associée au schéma de l'étude EMPOWER-LUNG-1 quant à la part attribuable (efficacité et tolérance) au cémiplimab seul versus la chimiothérapie seule (certains patients du groupe cémiplimab ayant bénéficié d'une adjonction de 4 cycles de chimiothérapie certains patients du groupe chimiothérapie ayant bénéficié d'un switch au profit du cémiplimab seul);
 - une proportion documentée de patients exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) égale à 79% dans l'étude EMPOWER-LUNG-1;
- du profil de toxicité du cémiplimab marqué par :
 - o la survenue d'El d'origine immunologique, et de réactions liées à la perfusion ;
 - o la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 6,5% des patients ;
- du profil de toxicité du cémiplimab, mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit, marqué par la survenue d'effets indésirables cutanés graves ainsi que par la survenue d'effets indésirables d'origine immunologique;
- de la transposabilité incertaine des résultats aux patients ayant un score ECOG > 1, car n'ayant pas été inclus dans l'étude;

Il est attendu un impact supplémentaire du cémiplimab sur la morbi-mortalité. Son impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.

En conséquence, LIBTAYO (cémiplimab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer bronchiq	ue non à petites cellules (CBNPC)	
ClinicalTrials.gov NCT03409614	A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Etude de phase 3 randomisée en deux parties évaluant l'association cemiplimab et chimiothérapie « doublet » à base de platine en 1 ère ligne chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique	Q2 2023

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Carcinome épidermoïde cuta	ané (CEC)	
ClinicalTrials.gov NCT02760498	Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Étude de phase 2 du cémiplimab, un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre la mort programmée (PD-1), chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané avancé.	Q4 2025
ClinicalTrials.gov NCT03969004	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Etude randomisée, placebo –contrôle, en double aveugle évaluant en adjuvant cemiplimab versus placebo après radiothérapie chez des patients présentant un cancer épidermoïde cutané à haut risque	Q4 2025
ClinicalTrials.gov NCT04154943	A Phase 2 Study of Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV (M0) Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC) Étude de phase 2 sur le cémiplimab néoadjuvant dans le traitement du carcinome épidermique cutané de stade II à IV (M0).	Q3 2021
Carcinome basocellulaire av		
ClinicalTrials.gov NCT03132636	A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1, in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma Who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy Etude phase 2 évaluant le cémiplimab (anticorps monoclonal anti PD-1) chez des patients présentant un cancer basocellulaire avancé, qui ont une progression de la maladie sous traitement de type inhibiteur de la voie de signalisation « hedgehog »	Q4 2021
Cancer du col de l'utérus réd		
ClinicalTrials.gov NCT03257267	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma Etude de phase 3, randomisée, ouverte évaluant le cémiplimab versus chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes présentant un cancer	Q2 2021

	du	col	de	l'utérus	récurrent	ou
	méta	statiq	ue			

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge actuelle du CBNPC localement avancé ou métastatique en $1^{\text{ère}}$ ligne de traitement exprimant PD-L1 (dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales), en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations *EGFR*, ou réarrangements *ALK* ou *ROS1*), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab est un traitement de 1ère intention :

- en monothérapie,
- en association à la chimiothérapie (quel que soit le statut d'expression PD-L1) :
 - en association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
 - en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier), quel que soit le statut d'expression PD-L1. L'association nivolumab/ipilimumab peut être associée à deux cycles de chimiothérapie en l'absence de contre-indication dans le CBNPC métastatique, quel que soit le statut d'expression PD-L1. Dans les CBNPC non épidermoïdes, le bévacizumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication ; et l'atezolizumab peut être associé au bévacizumab + paclitaxel + carboplatine, quel que soit le statut d'expression PD-L1.

Place de LIBTAYO dans la stratégie thérapeutique :

LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie est une option de traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules localement avancé non-candidat à une radiochimiothérapie ou métastatique, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1.

Toutefois, la Commission regrette l'absence de données concluantes permettant de positionner LIBTAYO vis-à-vis des standards de traitement actuels : pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1≥ 50%.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité LIBTAYO (cémiplimab) est un médicament spécifique du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment le pembrolizumab (en monothérapie) qui a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale, avec un profil de tolérance acceptable.
- ▶ LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules localement avancé non-candidat à une radiochimiothérapie ou métastatique, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*. Sa place par rapport au pembrolizumab ne peut être précisée en l'état actuel du dossier, en l'absence de données de comparaison directe.

Intérêt de santé publique

Compte tenu:

- de la gravité du CBNPC avec une expression de PD-L1 ≥ 50% des cellules tumorales au stade avancé ou métastatique,
- du besoin médical partiellement couvert,
- d'une incidence annuelle d'environ 7 800 cas,
- de la réponse partielle apportée par le cémiplimab au besoin identifié, considérant :
 - un impact supplémentaire à court-terme démontré sur la morbi-mortalité vis-à-vis d'un comparateur qui n'était déjà pas le standard de traitement à la date de démarrage de l'étude.
 - o un impact non démontré sur la qualité de vie faute de donnée à valeur démonstrative,
- une absence d'impact attendu sur le parcours de soins,

LIBTAYO (cémiplimab) 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 LIBTAYO (cémiplimab) est important dans l'indication de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu:

 de la démonstration de la supériorité du cémiplimab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale (HR = 0,68 [IC95% : 0,52-0,87], avec une estimation ponctuelle du gain absolu médian de 7,8 mois, jugé cliniquement pertinent) dans une étude de phase III randomisée en ouvert ;

et malgré :

- l'absence de données comparatives robustes au pembrolizumab, le standard actuel de prise en charge;
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie liée à la santé ;

la Commission de la Transparence considère que LIBTAYO (cémiplimab), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant le pembrolizumab, dans le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.

09.3 Population cible

La population cible de LIBTAYO (cémiplimab) dans cette indication est représentée par l'ensemble des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé non éligible à la radiochimiothérapie définitive ou métastatique, naïfs de traitement, dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 50% et ne présentant pas de mutation *EGFR* ou réarrangements *ALK* ou *ROS1*.

En France, 46 363 nouveaux cas de cancer des poumons ont été estimés, d'après les dernières projections des registres des cancers du réseau Francim en 2018¹⁹.

Le CBNPC représente environ 85% des cancers des poumons : soit une incidence de 39 408 patients.

Dans l'étude KBP-2010-CPHG, 9,5% des patients atteints de CBNPC étaient diagnostiqués à un stade localement avancé non éligible à la radiochimiothérapie définitive et 58,3% à un stade métastatique, soit une incidence d'environ 26 719 patients ²⁰. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, environ 40% des patients vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique, soit une incidence de 5 075 patients. Ainsi, le nombre de nouveaux cas de CBNPC localement avancé non éligible à la radiochimiothérapie définitive ou métastatique est estimé à 31 794 patients.

Selon les données de l'Institut National du Cancer dans le cancer du poumon en 2018, les mutations tumorales de l'*EGFR* sont retrouvées dans 14,63% des cas, les translocations *ALK* dans 2,35% des cas et les translocations *ROS1* dans 1,19% des cas²¹. Aussi, en supposant que ces trois mutations spécifiques soient mutuellement exclusives (hypothèse conservatrice), et en supposant que ces proportions soient identiques dans le CBNPC au stade localement avancé et métastatique, on peut inférer que cela correspond à 26 017 patients.

Selon les données de l'étude d'Aggarwal et al. de 2016^{22} , et de l'étude de Guldhammer Skov et al. de 2020^{23} , on peut estimer une prévalence de tumeurs exprimant PD-L1 \geq 50 d'environ 30%. En supposant cette proportion identique dans le CBNPC localement avancé et métastatique, cela correspond à 7 805 patients.

Aussi, la population cible de LIBTAYO (cémiplimab) dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé non éligible à la radiochimiothérapie définitive ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 50% et ne présentant pas de mutation *EGFR* ou réarrangements *ALK* ou *ROS1* est estimé à 7 800 nouveaux patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁹ Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018: Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides. Institut National du Cancer (INCa); 2019.

²⁰ Locher C et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013

²¹ INCa – Cancer du poumon : les tests de génétique somatique. Disponible en ligne : http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique (consulté le 21/09/2021)

²² C. Aggarwal, D. Rodriguez Abreu, E. Felip et al. 1060P - Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. Annals of Oncology, Volume 27, Supplement 6, 2016

²³ Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. Mod Pathol. 2020 Jan;33(1):109-117.

Calendrier	Date de validation administrative* : 24 juin 2021
d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 06 octobre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon de 7 ml (50 mg/ml) (CIP: 34009 550 672 8 3)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS France
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	28/06/2019 (procédure centralisée): en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CECla) qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.
	20/05/2021 (Avis du CHMP) : extension d'indication (EI) : en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).
	21/06/2021 (procédure centralisée) : extension d'indication (EI) en monothérapie pour le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.
	Date des rectificatifs et teneur (détails en annexe 8) : - 06/09/2019 :
	 rubrique 6.3 : changement de la durée de conservation du flacon non ouvert de 18 mois à 30 mois ; rubrique 7 : changement de nom du titulaire d'AMM de Regeneron Ireland U.C. à Regeneron Ireland DAC ; 24/04/2020 : mise à jour des rubrique 4.4 (mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ; 26/06/2020 et 31/07/2020 : mise à jour des rubriques 4.4 (mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (effets indésirables) ; 31/07/2020 : modification de la rubrique 5.1 (propriétés pharmacodynamiques) avec la mise à jour du tableau des résultats d'efficacité (le taux de réponse globale (TRG) passe de 39,3% à 41,1% et la survie sans progression (SSP) à 12 mois de 44,6 à 47,4%). 08/03/2021 : rubrique 6.3 : changement de la durée de conservation de 30 mois à 3 ans ;
	o rubrique 7 : changement d'adresse du titulaire d'AMM.
	AMM conditionnelle le 28/06/2019 (procédure centralisée) dans l'indication : « En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CECla) qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative ». Levée de conditionnalité de l'AMM dans l'attente de la soumission en novembre 2021 du rapport de l'étude 1540 au cut off d'octobre 2020.

	L'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques avec Mesures Additionnelles de Réduction des Risques (carte patient et guide patient).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH). Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
Code ATC	L01XC33

^{* :} cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

012

Annexe 1 : Courbes de survie globale (estimateur de Kaplan-Meier) selon les populations « mITT1 » et « mITT2 » au 01/03/2020

Figure Annexe 1.1. Population "mITT1"

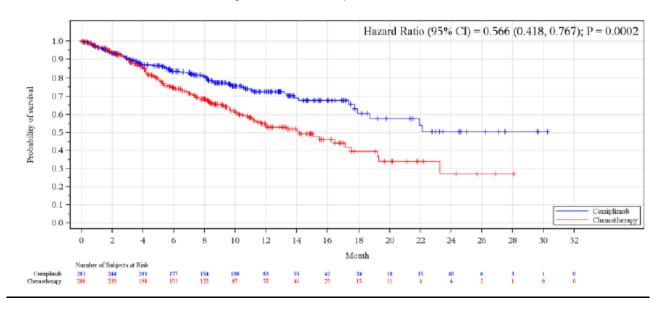


Figure Annexe 1.2. Population "mITT2"

