JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2023

Version : 66

Création : 11/2015
Révision : 12/2023

Sources : EMA/**RCP Keytruda®** **Rév. 54 du 31/10/2023**
AAP cancer du sein triple négatif en néoadjuvant/adjuvant PUT-RD V17/03/2022

INDICATIONS AMM

Avis HAS-CT du 02/10/2019 : suite à la modification des recommandations posologiques (dose poids/kg → dose fixe) intervenue en mars 2019 : la Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations. Elle rappelle que la modification de la posologie de Keytruda® repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines de pembrolizumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids. Dans ce contexte, elle souligne que l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient n'est pas adaptée, **en particulier considérant les patients de moins de 100 kg** pour lesquels une dose inférieure à 200 mg toutes les 3 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.

- **Mélanome avancé** (non résécable ou métastatique), en monothérapie chez les **adultes**

AMM européenne	■ 17/07/2015
Avis HAS/CT	■ 16/03/2016 (50 mg poudre), 03/05/2017 (50 mg poudre) ; 05/07/2017 (100 mg/4 ml solution à diluer) ; 07/11/2018 (nouvelle posologie à dose fixe)
Avis d'efficience	■ 16/03/2016
JO agrément aux collectivités	■ 10/01/2017 (50 mg poudre), 06/12/2017 (100 mg/4 ml solution à diluer)
JO inscription liste en sus	■ 10/01/2017 (50 mg poudre), 06/12/2017 (100 mg/4 ml solution à diluer)

Avis CT du 03/05/2017 : Avis inchangé = SMR important/ ASMR IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des adultes atteints de mélanome avancé.

Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge du mélanome avancé est fonction du statut mutationnel BRAF :

*- **BRAF- en L1** : nivolumab et pembrolizumab = option préférentielle.*

*- **BRAF- en L2 :** ipilimumab = option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 après évolution sous anti-PD1.*

*- **BRAF+ en L1**: utilisation d'un inhibiteur de BRAF (vemurafenib ou dabrafenib). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces 2 traitements en L1.*

***BRAF + en L2** : le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés.*

Les chimiothérapies classiques (dacarbazine, ...) restent des alternatives en l'absence d'accès à un essai clinique ou aux nouvelles thérapies.

Avis CT du 03/05/17 (nouvelle forme solution 100 mg /4 ml) : SMR important, ASMR V par rapport à Keytruda® 50 mg poudre (complément de gamme)

Avis CT du 07/11/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte des modifications de posologie (200 mg toutes les 3 semaines dans toutes les indications de l'AMM) qui **ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie de Keytruda®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg de Keytruda® dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Pertinence scientifique :

► **INCA/** thésaurus pour la prise en charge des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV (**12/2017**) :

- Traitement médical chez les patients BRAF sauvage :

En 1ère ligne : L'utilisation d'un **anti-PD1 est recommandée**

- Traitement médical chez les patients BRAF muté :

1ère ligne : Une association anti-BRAF et anti-MEK est recommandée. L'utilisation d'un anti-PD1 peut être proposée chez les **malades à évolution lente** et avec une **masse tumorale limitée** (avis d'experts).

2ème ligne : L'utilisation d'un **anti-PD1 est recommandée** (si non utilisé en 1ère ligne)

- Traitement médical chez les patients NRAS ou c-Kit mutés :

1ère ligne : L'utilisation d'un **anti-PD1 est recommandée**.

Conditions d'arrêt du traitement par immunothérapie (hors toxicité limitante) :

- En cas de progression modérée lors d'un bilan d'évaluation, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avant d'avoir documenté cette progression par une seconde imagerie, 2 à 3 mois plus tard (avis d'experts).
- En cas de réponse complète clinique et par imagerie confirmée à 6 mois, il est envisageable de discuter de l'arrêt de l'immunothérapie en RCP et avec le patient (avis d'experts).
- En cas de réponse partielle suivie d'une stabilisation prolongée au-delà de 6 mois, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement doit être réévalué en vue de l'arrêt du traitement ou de la décision de proposer la destruction de la ou des cibles résiduelles (avis d'experts).

► **INCA/ fiche de bon usage du médicament – traitement du mélanome avancé en 1ère et 2ème ligne de stade III inopérables ou IV (09/2018)**

► Recommandation du collège de la HAS du 18/05/2016 : « Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-PD1 Opdivo® et Keytruda® »

➢ **Revue Cochrane (Pasquali et al. 2018)** évaluant l'efficacité (survie globale SG et survie sans progression SSP) et la tolérance des traitements systémiques dans le mélanome malin métastatique.

Principaux résultats en lien avec les anti-PD1 (voir article pour les résultats en lien avec les autres traitements systémiques) :

- *Anti-PD1 vs chimiothérapie* : les anti-PD1 améliorent de la SG (HR 0,42 $IC_{95\%}$ (0,37-0,48) ; niveau de preuve =NP élevé) et la SSP (HR 0,49 $IC_{95\%}$ (0,39-0,61) ; NP modéré), avec une moindre toxicité (RR 0,55 $IC_{95\%}$ (0,31-0,97) ; NP faible).
- *Anti-PD1 vs anti-CTLA4* : les anti-PD1 sont associés à une meilleure SG (HR 0,63 $IC_{95\%}$ (0,60-0,66) ; NP élevé), une meilleure SSP (HR 0,54 $IC_{95\%}$ (0,50-0,60) ; NP élevé), et une moindre toxicité (RR 0,70 $IC_{95\%}$ (0,54-0,91) ; NP faible).
- *Anti-CTLA4+ anti-PD1 vs anti-PD1* : la combinaison est associée à une meilleure SSP (HR 0,40 $IC_{95\%}$ (0,35-0,46) ; NP élevé), pas de différence significative observée en termes de toxicité (RR 1,57 $IC_{95\%}$ (0,85-2,92) ; NP faible).

Comparaison indirects :

En termes de SSP (NP modéré): combinaison de petites molécules (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK, pour les patients exprimant une mutation BRAF) > anti-PD1 (HR 0,38 $IC_{95\%}$ (0,21-0,68)).

Les **anti-PD1** semblent être les traitements systémiques les **moins toxiques**.

►**Etude Keynote 006** (Robert et al. 2015): Phase III, multicentrique, randomisée (3 bras), en ouvert, contrôlée, évaluant l'innocuité et l'efficacité de deux dosages de pembrolizumab par rapport à

l'ipilimumab chez des patients atteints de mélanome avancé (métastatique ou non résécable) naïfs d'ipilimumab.
A 1 an, le taux de survie globale était de 74,1% pour les patients recevant pembrolizumab toutes les 2 semaines (HR par rapport à l'ipilimumab = 0,63 ; IC42 $_{95\%}$ [0,47 à 0,83]), 68,4% pour ceux recevant pembrolizumab toutes les 3 semaines (HR par rapport à l'ipilimumab = 0,69; IC 95% [0,52 à 0,90]), et 58,2% pour ceux recevant l'ipilimumab. Le taux de survie sans progression à 9 mois a été estimé à 40% pour les patients traités par pembrolizumab toutes les 2 semaines (HR=0,58 $IC_{95\%}$ [0,46-0,72]), à 42% pour ceux traités par pembrolizumab toutes les 3 semaines (HR=0,58 $IC_{95\%}$ [0,47-0,72]), et 16% pour ceux traités par l'ipilimumab.
►**Etude Keynote 002** (Ribas et al. 2015) : Phase II, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée, évaluant l'efficacité du pembrolizumab chez des patients atteints de mélanome avancé précédemment traités par ipilimumab et, en cas de mutation BRAF $_{V600}$, par un inhibiteur de BRAF ou de MEK. Les participants ont été randomisés en 3 bras pour recevoir soit du pembrolizumab 2 mg/kg (n=180) ou 10 mg/kg (n=181), soit une chimiothérapie choisie par l'investigateur (n=179). La dose de pembrolizumab a été administrée en double aveugle, alors que la randomisation pembrolizumab / chimiothérapie a été menée en ouvert.
La survie sans progression (critère principal) à 9 mois était de 24% dans le groupe pembrolizumab 2mg/kg (HR/chimiothérapie=0,57 $IC_{95\%}$ [0,45-0,73]), 29% dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg (HR/chimiothérapie=0,50 $IC_{95\%}$ [0,39-0,64]), et 8% dans le groupe chimiothérapie. Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale (critère principal) entre le pembrolizumab et la chimiothérapie (analyse préliminaire).
EMA/Assessment Report:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf

- **Mélanome de stade III** avec atteinte ganglionnaire, traitement **adjuvant** en monothérapie chez les patients **adultes** ayant eu une résection complète

AMM européenne ■ 12/12/2018
*Une **RTU** avait par ailleurs été accordée le 31/07/2018 dans cette indication avec le libellé suivant « traitement **adjuvant** des patients adultes atteints d'un **mélanome de stade III** après résection **complète** ». RTU en attente de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.*
Avis HAS/CT ■ 26/06/2019
JO agrément aux collectivités ■ 22/11/2019
JO inscription liste en sus ■ 22/11/2019

SMR important, ASMR III compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité du pembrolizumab par rapport à un placebo sur la réduction du risque de récidive (médiane de survie sans récidive (critère de jugement principal) de 20,4 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe pembrolizumab),
- de l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de pembrolizumab par rapport au placebo sur ce critère de jugement,
- du profil de toxicité du pembrolizumab (EI de grades ≥ 3 : 31% dans le groupe pembrolizumab et 19,1% dans le groupe placebo),
- du besoin médical important dans ce contexte compte tenu du risque de récidive élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron).

Place dans la stratégie thérapeutique : le pembrolizumab est un traitement adjuvant du mélanome cutané avec atteinte ganglionnaire à visée curative et de 1ère intention, quel que soit le statut tumoral au regard de la mutation BRAF. En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des nouvelles alternatives (nivolumab, dabrafenib/trametinib en cas de mutation V600 de Braf) n'est pas connue.
Pertinence scientifique :

► Etude Keynote-054 (Eggermont et al. 2018), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'efficacité du pembrolizumab (n=514) versus placebo (n=505), chez des patients avec un mélanome complètement réséqué de stade IIIA, IIIB ou IIIC.
Une amélioration significative de la survie sans récidive a été observée dans le bras pembrolizumab (60% vs 43%; HR : 0,59 $IC_{98\%}$ (0,49-0,70) après un suivi médian de 45,5 mois).

- **Mélanome avancé** (non résécable ou métastatique), en monothérapie chez les **adolescents ≥ 12 ans**

AMM européenne ■ 22/06/2022
Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une AAP (Cf. décision HAS du 23/02/23).
Avis HAS/CT ■ 07/12/2022
JO agrément aux collectivités ■ 04/07/2023
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023

SMR important, ASMR IV compte tenu :
– d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent,
– de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation du pembrolizumab chez l'adulte aux stades III résécable et avancés (mélanome non résécable ou métastatique),
– des données de tolérance issues de l'étude KEYNOTE-051.

- **Mélanome de stade III** avec atteinte ganglionnaire, traitement **adjuvant** en monothérapie chez les **adolescents ≥ 12 ans** ayant eu une résection complète

AMM européenne ■ 22/06/2022
Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une AAP (Cf. décision HAS du 23/02/23).
Avis HAS/CT ■ 07/12/2022
JO agrément aux collectivités ■ 04/07/2023
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023

SMR important, ASMR III compte tenu :
– d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent,
– de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation du pembrolizumab chez l'adulte aux stades III résécable et avancés (mélanome non résécable ou métastatique),
– des données de tolérance issues de l'étude KEYNOTE-051.

- **Mélanome de stade IIB ou IIC** avec atteinte ganglionnaire, traitement **adjuvant** en monothérapie chez les **adultes et les adolescents ≥ 12 ans** ayant eu une résection complète

AMM européenne ■ 22/06/2022
Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une AAP (Cf. décision HAS du 23/02/23).
Avis HAS/CT ■ 07/12/2022
JO agrément aux collectivités ■ 04/07/2023
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023

SMR important, ASMR IV prenant en compte une démonstration dans une étude randomisée versus placebo :
– d'une supériorité du pembrolizumab sur le critère principal, survie sans récidive avec un HR=0,65 ($IC_{95\%}$: [0,46 ; 0,92], p=0,0066). La répartition par type d'événements suggère que le bénéfice est essentiellement porté par la diminution de risque de métastase à distance (4,7% vs 7,8%).
– de l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'immaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé),

– d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. Les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716 n'a inclus que 2 adolescents, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus.

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-716, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo.

- **CBNPC non épidermoïde**, métastatique de l'adulte, **ALK et EGFR non mutés**, en **1ère ligne**, en **association au pemetrexed et à un sel de platine**

AMM européenne	■ 04/09/2018
Avis HAS/CT	■ 20/02/2019
JO agrément aux collectivités	■ 22/11/2019
JO inscription liste en sus	■ 22/11/2019, **uniquement** chez les patients ayant un statut de performance **ECOG de 0 ou 1**.

SMR important, ASMR III dans cette indication chez les patients adultes avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1 par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine seule, compte tenu :

- d'une démonstration de supériorité de l'association pembrolizumab+chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression ainsi qu'en survie globale, observée lors d'une analyse intermédiaire,
- d'un surcroît de toxicité de cette association par rapport à la chimiothérapie seule notamment des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'un patient sur trois dans l'étude.

Place dans la stratégie thérapeutique : pembrolizumab en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (cisplatine ou carboplatine) est un traitement de 1ère ligne des patients adultes (ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation d'EGFR ou d'ALK et indépendamment du taux d'expression (TPS) du PD-L1. Néanmoins et pour les patients en 1ère ligne de traitement d'un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1 ≥ 50% et éligible à la fois à pembrolizumab en monothérapie et à pembrolizumab, en association à la chimiothérapie compte tenu de :

- l'absence de donnée de comparaison directe réalisée ou à venir entre ses deux stratégies ;

- les résultats d'une comparaison indirecte sur données individuelles qui n'a pas montré de différence significative entre ces deux stratégies en termes d'efficacité ;

La Commission considère que le choix du traitement pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle de l'association pembrolizumab plus chimiothérapie. De plus, conformément au RCP de pembrolizumab, chez les patients âgés de ≥ 75 ans, le traitement par pembrolizumab en association doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.

Pertinence scientifique :

► Etude Keynote-189 (Gandhi et al. 2018) : multicentrique, randomisée, contrôlée en double aveugle évaluant le pembrolizumab + chimiothérapie (A, n=410) *versus* chimiothérapie (B, n=206) chez des patients atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde ALK et EGFR non mutés, en 1ère ligne. La médiane de survie sans progression (co-critère principal) a été de 9,0 mois dans le bras A *versus* 4,9 mois dans le bras B (HR 0,49 [0,41 -0,59]). La médiane de survie globale (co-critère principal) a été de 22,0 mois dans le bras A *versus* 10,6 mois dans le bras B (HR 0,56 [0,46-0,69]).

► Revue Cochrane (Ferrara et al. 2020) comparant les traitements par **immunothérapie** (seuls ou en association) versus les traitements par **chimiothérapie** chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant:

- Traitement immunothérapie seule : amélioration de la survie globale (niveau de preuve (NP) modéré) et de la survie sans progression (NP faible) et effets indésirables moindres par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (NP faible) chez les patients PD-L1 ≥50%

- Traitement immunothérapie combinée : survie globale plus élevée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients PD-L1 ≥50% (NP modéré) – Pas de différence en termes d'effets indésirables entre les 2 groupes (NP faible).

- **CBNPC épidermoïde** métastatique en **1ère ligne** chez l'adulte en **association** au carboplatine et au paclitaxel ou nab-paclitaxel

AMM européenne	■ 11/03/2019
Avis HAS/CT	■ 09/10/2019
JO agrément aux collectivités	■ 05/06/2020
JO inscription liste en sus	■ 05/06/2020, uniquement pour les patients ayant un statut de performance **ECOG de 0 ou 1**.

SMR important, ASMR III dans cette indication chez les patients adultes avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1 par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association pembrolizumab+chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie dans progression et de survie globale (co-critères de jugement principaux) lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole,
- du gain en survie globale important (+ 4,6 mois), observé lors d'une analyse intermédiaire à l'issue d'un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo,
- de la transposabilité limitée des données de l'étude KEYNOTE-407 à la population française compte-tenu du fait que 40 % des patients ont reçu l'association nab-paclitaxel + carboplatine, non citée par les recommandations nationales,
- de l'absence de donnée robuste de qualité de vie.

Pertinence scientifique :

►**Etude Keynote-407** (Paz-Ares et al. 2018) : étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contrôlée évaluant le pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel/Nab-paclitaxel (groupe pembrolizumab, n=278) *versus* placebo + carboplatine+ paclitaxel/Nab-paclitaxel (groupe contrôle, n=281) chez des patients atteints de CBNPC métastatique épidermoïde, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1 et sans traitement systémique antérieur pour la maladie métastatique. La médiane de survie globale (critère principal) a été de 17,1 mois dans le groupe pembrolizumab *versus* 11,6 mois dans le groupe contrôle (HR=0,71 ($IC_{95\%}$: 0,58-0,88)). La médiane de survie sans progression (co-critère principal) a été respectivement de 8,0 mois *versus* 5,1 mois (HR=0,57 ($IC_{95\%}$: 0,47-0,69)).

► Revue Cochrane (Ferrara et al. 2020) comparant les traitements par **immunothérapie** (seuls ou en association) versus les traitements par **chimiothérapie** chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant:

- Traitement immunothérapie seule : amélioration de la survie globale (niveau de preuve (NP) modéré) et de la survie sans progression (NP faible) et effets indésirables moindres par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (NP faible) chez les patients PD-L1 ≥50%.
- Traitement immunothérapie combinée : survie globale plus élevée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients PD-L1 ≥50% (NP modéré) – Pas de différence en termes d'effets indésirables entre les 2 groupes (NP faible).

- **CBNPC métastatique en L1**, traitement en monothérapie chez l'adulte dont la tumeur **exprime PD-L1** avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥50%**, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK**

AMM européenne	■ 27/01/2017
Avis de la transparence	■ 17/05/2017 (50 mg poudre) ; 05/07/2017 (100mg/4 ml solution à diluer)
JO agrément aux collectivités	■ 06/12/2017
JO inscription liste en sus	■ 06/12/2017

Avis CT du 17/05/17 : **SMR important, ASMR III** par rapport à la bithérapie à base de sels de platine. Un impact sur la santé publique est attendu pour Keytruda® dans cette indication.
Avis CT du 03/05/17 (nouvelle forme solution 100 mg /4 ml) : SMR important, ASMR V par rapport à Keytruda® 50 mg poudre (complément de gamme)

Pertinence scientifique :
► **Etude Keynote 024** (Reck et al. 2016) : étude multicentrique, en ouvert, contrôlée, évaluant l'efficacité de pembrolizumab (n=154) *vs* chimiothérapie à base de sels de platines au choix de l'investigateur (n=151) chez des patients atteints de CBNPC métastatique en L1, PD-L1 + avec TPS≥50% et sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. Une amélioration de la médiane de survie sans progression (critère principal) a été observée dans le bras pembrolizumab (10,3 mois vs 6,0 mois ; HR : 0,50 [0,37-0,68]). La médiane de survie globale a été de 30 mois dans le bras pembrolizumab *versus* 14,2 mois le bras chimiothérapie (HR : 0,63 [0,47 -0,86]).
► Revue Cochrane (Ferrara et al. 2020) comparant les traitements par **immunothérapie** (seuls ou en association) versus les traitements par **chimiothérapie** chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant:
- Traitement immunothérapie seule : amélioration de la survie globale (niveau de preuve (NP) modéré) et de la survie sans progression (NP faible) et effets indésirables moindres par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (NP faible) chez les patients PD-L1 ≥50%.
- Traitement immunothérapie combinée : survie globale plus élevée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients PD-L1 ≥50% (NP modéré) – Pas de différence en termes d'effets indésirables entre les 2 groupes (NP faible).

- **CBNPC localement avancé ou métastatique, PDL1+** (TPS≥1%), en monothérapie chez l'adulte ayant reçu **au moins une chimiothérapie antérieure. Un traitement anti-EGFR/inhibiteur d'ALK** doit également avoir été reçu pour les patients présentant ces types de mutation

AMM européenne	■ 29/07/2016, 27/01/2017 : modification du libellé d'AMM (ajout de la mention monothérapie et du score TPS≥1%)
Avis de la transparence	■ 05/04/2017, 03/05/2017 (50 mg poudre) ; 05/07/2017 (100mg/4 ml solution à diluer) ; 07/11/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 03/03/2021 (réévaluation)
JO agrément aux collectivités	■ 11/05/2017 (50 mg poudre), 06/12/2017 (100 mg/4 ml solution à diluer)
JO inscription liste en sus	■ 11/05/2017 (50 mg poudre), 06/12/2017 (100 mg/4 ml solution à diluer)

Réévaluation CT du 03/03/21 (auto-saisine CT) :
- Tumeurs **ALK- : avis inchangé, SMR important**, **ASMR IV** (mineure) par rapport au docétaxel.
- Tumeurs **ALK+ : SMR modifié = insuffisant** (antérieurement important)

Place dans la stratégie thérapeutique : Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, pembrolizumab en monothérapie est une **alternative en 2ème ligne ou plus**, uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 ≥1% à nivolumab ou à atezolizumab chez les patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde.

- En l'absence de donnée comparative, **la place de pembrolizumab vis-à-vis d'atezolizumab ou nivolumab n'est pas connue**.
- Chez les patients **EGFR mutés**, **la place de pembrolizumab reste à étudier** avec un niveau de preuve optimal.
- Chez les patients **ALK+**, pembrolizumab **n'a pas de place** dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.

Avis du 07/11/18 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte des modifications de posologie (200 mg toutes les 3 semaines dans toutes les indications de l'AMM) qui **ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification** de la posologie de Keytruda® qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg de Keytruda® dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis CT du 03/05/17 (nouvelle forme solution 100 mg /4 ml) : SMR important, ASMR V par rapport à Keytruda® 50 mg poudre (complément de gamme)

Pertinence scientifique :
► **Etude Keynote 010** (Herbst et al. 2016) **:** multicentrique, en ouvert, contrôlée, évaluant le pembrolizumab à une posologie de 2mg/kg (n=344) ou 10mg/kg toutes les 3 semaines (n=346) vs docétaxel 75mg/m^2 toutes les 3 semaines (n=343) chez des patients atteints d'un CBNPC PDL1+, avancé, prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine +/- un traitement anti-EGFR/inhibiteur d'ALK (pour les patients présentant ces types de mutation). La médiane de survie globale (critère principal) était significativement plus importante dans le bras pembrolizumab (10,4 mois pour le bras 2mg/kg, 12,7 mois pour le bras 10mg/kg) que dans le bras docétaxel (8,5 mois). Les résultats d'efficacité ont été similaires pour les bras pembrolizumab 2mg/kg et 10mg/kg. Aucune différence significative n'a été observée en termes de médiane de survie sans progression (2ème critère principal) : 3,9 mois dans le bras pembrolizumab 2mg/kg, 4,0 mois dans le bras pembrolizumab 10mg/kg, 4,0 mois dans le bras docetaxel.

- **CBNPC à haut risque de récidive**, traitement adjuvant en monothérapie chez les patients adultes après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine

AMM européenne ■ 12/10/2023
Avis de la transparence ■ Non
JO agrément aux collectivités ■ Non
JO inscription liste en sus ■ Non

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-091 multicentrique, randomisée en triple aveugle, contrôlée versus placebo.

- **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou** (CETEC) **récurrent ou métastatique**, traitement en monothérapie chez l'adulte dont les tumeurs expriment **PD-L1** avec un **TPS ≥ 50%** et qui est en **progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine**

AMM européenne ■ 04/09/2018
Avis HAS/CT ■ 05/06/2019 : pas de demande d'inscription par le laboratoire
JO agrément aux collectivités ■ Non
JO inscription liste en sus ■ Non

Pertinence scientifique :
► **Etude Keynote-040 :** multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, évaluant le pembrolizumab (n=247) *versus* chimiothérapie (n=248) dans le HNSCC récidivant ou métastatique, chez des patients qui présentaient une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de

platine administrée pour un HNSCC récidivant ou métastatique ou après une chimiothérapie à base de sels de platine administrée dans le cadre d'un traitement d'induction, concomitant ou adjuvant, et qui n'étaient pas candidats à une thérapie locale à visée curative. La médiane de survie globale (critère principal) a été de 8,4 mois pour le pembrolizumab *versus* 7,1 mois pour le traitement standard (HR 0,82 [0,67 -1,01]).

- **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou** (CETEC), métastatique ou récidivant non résécable, traitement en **1ère ligne** chez l'adulte dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS≥1, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et 5–FU

AMM européenne	■ 14/11/2019
Avis HAS/CT	■ 03/06/2020
JO agrément aux collectivités	■ 04/11/2020
JO inscription liste en sus	■ 04/11/2020 avec le libellé « carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures »

SMR important.
ASMR III en monothérapie compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité de pembrolizumab en monothérapie par rapport au protocole EXTREME (cetuximab + chimiothérapie à base de platine avec du 5-fluorouracile), 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 ; $IC_{95\%}$ = [0,64 ; 0,96]).
- 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.

ASMR IV en association à la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU par rapport au protocole EXTREME compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité de l'association 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]),
- d'un surcroit 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 l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative.

Place dans la stratégie thérapeutique :
Compte tenu du design de l'étude KEYNOTE-48 multi-bras, qui n'a pas été construit pour comparer pembrolizumab en monothérapie versus pembrolizumab+chimiothérapie chez les patients avec CPS≥1, cette étude ne permet pas de hiérarchiser les 2 schémas de traitement dans cette population.
Bien que l'étude KEYNOTE-048 ait testé la sous-population CPS≥20, avec des résultats disponibles dans ce sous-groupe – en complément des résultats disponibles dans la population CPS≥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 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 ≥ ou <50% et on ne peut pas quantifier de façon formelle l'apport de pembrolizumab 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≥1.

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement entre pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie chez les patients avec CPS≥1 se fasse en prenant 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 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.

Pertinence scientifique :
► **Etude Keynote-048** : multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée (Burtness et al. 2019), évaluant le pembrolizumab (n=301) *versus* pembrolizumab+carboplatine/cisplatine+5-FU (n=281) *versus* chimiothérapie standard à base de cétuximab+carboplatine/cisplatine+5FU (n=300) chez des patients atteints d'un CETEC histologiquement confirmé récidivant ou métastatique (de la cavité orale, du pharynx ou du larynx), qui n'avaient pas reçu préalablement de traitement systémique pour une maladie récidivante ou métastatique et qui étaient considérés non éligibles aux traitements locaux. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée dans le groupe :
- pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie standard (HR 0,72 ; $IC_{95\%}$ [0,60-0,87])
- pembrolizumab en monothérapie par rapport au traitement standard chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS≥1 (HR 0,74 ; $IC_{95\%}$ [0,61-0,90])

- **Lymphome de Hodgkin classique** (LHc) en rechute ou réfractaire en **monothérapie** chez l'**adulte** après une greffe de cellules souches (GCS) autologue et un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou chez l'adulte non éligible à une greffe et après traitement par brentuximab vedotin *(ancien libellé d'AMM)*.
- **Lymphome de Hodgkin classique** (LHc) en rechute ou réfractaire en **monothérapie** chez l'**adulte** après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement ***(nouveau libellé AMM 03/2021)***

AMM européenne ■ 02/05/2017
*Extension d'AMM le 09/03/2021 à une **ligne de traitement plus précoce** et **révision du libellé d'AMM***
Avis de la transparence ■ 04/04/2018 (ancien libellé AMM) ; 08/09/2021 (nouveau libellé AMM)
JO agrément aux collectivités ■ 09/10/2018 : pour l'ancien libellé d'AMM ; 04/07/2023 : nouveau libellé d'AMM
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023
Pour rappel, un financement à l'euro l'euro avait été attribué (à l'ancien libellé d'AMM - cf note d'information ministérielle du 15/11/2019) avant l'inscription de cette indication sur la liste en sus.

Réévaluation HAS du 08/09/2021 : **SMR important, ASMR IV** par rapport au brentuximab vedotin compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité du pembrolizumab en monothérapie par rapport au brentuximab vedotin en monothérapie en termes de survie sans progression avec un gain absolu estimé de 4,9 mois et un HR=0,65 [IC95% : 0,48-0,88], considéré comme cliniquement pertinent dans une étude de phase III randomisée en ouvert ayant inclus des patients en 3ème ligne et plus ;
et malgré :
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;

- l'absence de données comparatives chez l'enfant de 3 ans et plus, mais pour lesquels la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans cette maladie.

Pertinence scientifique :
► Etude de phase III, multicentrique, randomisée en ouvert Keynote-204 (*Kuruvilla et al. 2021*) évaluant le pembrolizumab (n=151) versus brentuximab vedotin (n=153) chez des patients atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire. Parmi les 304 patients de l'étude, il existe une sous-population composée de 112 patients en échec d'une greffe et 137 en échec d'au moins 2 lignes de traitement antérieures et inéligibles à une GCS autologue au moment de l'inclusion. Après un suivi médian de 25,7 mois, la survie sans progression (critère principal) a été de 13,2 mois pour le pembrolizumab versus 8,3 mois pour le brentuximab vedotin (HR : 0,65 [$IC_{95\%}$: 0,48 - 0,88], p=0,0027).
► Deux études multicentriques en ouvert (KEYNOTE-087 Chen et al. 2017, KEYNOTE-013 Armand et al. 2016) dans le traitement de 241 patients atteints de LHc en échec et/ou inéligibles à une GCS et à un traitement par BV. Le taux de réponse globale (critère principal) a été de 69% ($IC_{95\%}$: 62,3-75,2) dont 22% de réponse complète dans l'étude KEYNOTE-087 (n=210) et 58% ($IC_{95\%}$: 39,1-75,5) dont 19% de réponse complète dans l'étude KEYNOTE-013 (n=31).
► Etude Keynote-087.

- **Lymphome de Hodgkin classique** (LHc) en rechute ou réfractaire en monothérapie chez l'**enfant ≥ 3 ans** après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

AMM européenne	■ 09/03/2021
Avis de la transparence	■ 08/09/2021
JO agrément aux collectivités	■ 04/07/2023
JO inscription liste en sus	■ 04/07/2023

Avis HAS du 08/09/2021 : **SMR important, ASMR IV** par rapport au brentuximab vedotin compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité du pembrolizumab en monothérapie par rapport au brentuximab vedotin en monothérapie en termes de survie sans progression avec un gain absolu estimé de 4,9 mois et un HR=0,65 [$IC_{95\%}$: 0,48-0,88], considéré comme cliniquement pertinent dans une étude de phase III randomisée en ouvert ayant inclus des patients en 3ème ligne et plus ;
et malgré :
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- l'absence de données comparatives chez l'enfant de 3 ans et plus, mais pour lesquels la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans cette maladie.

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-051 ayant inclus 161 patients pédiatriques atteints d'un mélanome avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides avancées PD-L1 positives, en rechute ou réfractaires. Dans la population avec un LHc (n = 22, âge de 11 à 17 ans), 86% avaient au moins deux lignes de traitement antérieures et 91 % avaient un stade ≥3. Chez ces patients pédiatriques atteints d'un LHc, le taux de réponse objective évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante selon les critères de l'IWG de 2007 était de 54,5 % (1 patient (4,5 %) avait une réponse complète et 11 patients (50,0 %) avaient une réponse partielle), et le taux de réponse objective évalué par les critères Lugano de 2014 était de 63,6 % (4 patients (18,2 %) avaient une réponse complète et 10 patients (45,5 %) avaient une réponse partielle).

● **Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique** chez l'adulte **ayant reçu un traitement** par sels de platine, en monothérapie

AMM européenne	■ 24/08/2017
Avis de la transparence	■ 21/02/2018 ; 05/12/2018
JO Agrément aux collectivités	■ 26/04/2018
JO inscription liste en sus	■ Financement à l'euro, l'euro. Note d'information ministérielle du 15/11/2019.

Avis HAS du 21/02/2018 : **SMR important**, **ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie. **Option thérapeutique à privilégier** par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne). **Cependant le risque plus élevé de décès précoce** (dans les deux premiers mois de traitement) en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en compte pour la prescription de Keytruda®. **Facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce** : **présence de métastases hépatiques** et **progression rapide de la maladie** lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine (délai depuis la dernière chimiothérapie < 90 jours.
La commission recommande la mise en place d'un registre des patients traités par Keytruda® dans cette indication afin de surveiller et de documenter les facteurs pronostiques et prédictifs de la mortalité précoce observée en 2ème ligne et plus.
Avis HAS du 05/12/2018 : Pas de modification par rapport à l'avis précédent. La Commission précise qu'**il n'est pas envisageable de traiter un patient** ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (2ème et 3ème ligne) **sans disposer du pembrolizumab**, **tout en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce** en comparaison à la chimiothérapie. Cet avis tient compte des alternatives restreintes à ce stade de la maladie et de l'apport du pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique.

Pertinence scientifique :
► Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée (Bellmunt et al. 2017) évaluant le pembrolizumab (n=270) *versus* chimiothérapie (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine ; n=272) chez des patients atteints d'un carcinome urothélial ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. Une amélioration significative de la survie globale (critère principal / HR =0,73 (0,59-0,91)) et du taux de réponse objective (critère secondaire / 21% vs 11%, p=0,001) a été observée dans le groupe pembrolizumab. Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie dans progression (critère principal / HR=0,98 (0,81-1,19)).
► Revue Cochrane (Narayan et al. 2018) évaluant l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie *vs* chimiothérapie dans le traitement des carcinomes urothéliaux avancés ou métastatiques dont la maladie a progressé pendant ou après chimiothérapie à base de platine.
Un seul essai contrôlé randomisé (n=542 patients) a été retenu (étude pivot KEYNOTE-, Bellmunt J et al. 2017).
Les principales conclusions des auteurs :
Critères principaux :
- Le pembrolizumab réduit probablement le risque de décès (toutes causes confondues ; niveau de preuve modéré) et améliore légèrement la qualité de vie (niveau de preuve faible).
Critères secondaires :
- Le pembrolizumab aurait peu voire pas d'effet sur la progression de la maladie (niveau de preuve faible) et sur la mortalité liée au traitement (niveau de preuve faible) ; il améliore probablement le taux de réponse (niveau de preuve modéré) et pourrait être associé à moins d'effets indésirables graves (niveau de preuve faible).

● **Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique** chez l'adulte **inéligible** à une chimiothérapie à base de sels de platine, traitement en monothérapie des tumeurs exprimant PD-L1 avec un score combiné positif CPS ≥ 10.

AMM européenne ■ 24/08/2017 ; 01/06/2018 : **restriction d'AMM** suite à la mise en évidence d'une **réduction de la survie** au cours de deux essais cliniques (Keynote-361 évaluant le Keytruda® et IMvigor130 évaluant le Tecentriq®) chez les patients ayant une faible expression de PD-L1 → AMM uniquement chez les patients ayant un score combiné positif (CPS)≥10.
Avis de la transparence ■ 10/01/2018 : pas de demande d'inscription par le laboratoire
JO agrément aux collectivités ■ **NON** : pas de demande d'inscription par le laboratoire
JO inscription liste en sus ■ **NON** : pas de demande d'inscription par le laboratoire

Pertinence scientifique :
► Etude de phase II, multicentrique, en ouvert (Keynote-052), évaluant le pembrolizumab chez 370 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine. Le taux de réponse objectif (critère principal) a été de 29% ($IC_{95\%}$: 24-34), la médiane de survie globale de 11,3 mois ($IC_{95\%}$: 9,7-13,1) et la médiane de survie sans progression de 2,2 mois ($IC_{95\%}$: 2,1-3,4). Un meilleur taux de réponse a été obtenu pour les patients ayant un score combiné positif ≥10%.

● **Carcinome à cellules rénales** (CCR) avancé en **1ère ligne** chez l'adulte en **association à l'axitinib**

AMM européenne ■ 26/08/2019
Avis de la transparence ■ 13/05/2020
Avis d'efficience ■ 10/03/2020
JO agrément aux collectivités ■ 05/06/2020 : uniquement dans le traitement du carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**.
JO inscription liste en sus ■ 05/06/2020 + JO rectificatif du 14/11/2023 : uniquement dans le traitement du carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**.

SMR important uniquement dans le traitement du carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**, **ASMR III** par rapport au sunitinb compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité de l'association pembrolizumab+axitinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, sur les deux critères de jugement principaux lors d'une analyse intermédiaire et avec un court suivi médian de 12,8 mois :
  - la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (médianes de 15,1 mois vs 11,1; HR=0,69 $IC_{95\%}$ [0,57 ; 0,84]),
  - la survie globale : HR=0,53 $IC_{95\%}$ [0,38 ; 0,74], avec néanmoins une incertitude pour le sous-groupe à pronostic favorable,

malgré :
- le surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'EI graves (40,3% vs 31,3%), de grades ≥ 3 (75,8% vs 70,6%) ou entrainant l'arrêt du traitement (30,5% vs 13,9%),
- l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,
- les incertitudes notamment sur la contribution respective de chacun des composants de l'association pembrolizumab/axitinib.

Place dans la stratégie thérapeutique :
- Dans la sous-population ayant un **pronostic favorable** de carcinome rénal, la Commission souligne que, dans l'attente des résultats à plus long terme, il existe des **incertitudes** sur l'apport en termes de survie sans progression et de survie globale alors que la toxicité de cette association n'est pas négligeable par rapport aux alternatives disponibles en monothérapie. A cet égard, la Commission souligne que des données à plus long terme ont été requises par l'EMA en particulier pour caractériser

l'apport de cette association dans cette sous-population et qu'elle demande à recevoir et analyser ces données.
- Dans la sous-population ayant un **pronostic intermédiaire ou défavorable** et compte tenu du développement concomitant avec l'association **nivolumab/ipilimumab**, la **place de pembrolizumab+axitinib n'est pas connue** vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la **proposition d'une RCP**, **en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients**.
- Enfin, en tenant compte du développement concomitant entre **avélumab** et pembrolizumab qui disposent de la même indication AMM en association à l'axitinib, la Commission considère que **le choix entre ces deux immunothérapies devra prendre en considération le moindre niveau de preuve d'avélumab sur la survie globale à ce jour et le profil de tolérance de ces associations.**

Pertinence scientifique :
► Etude randomisée, multicentrique, ouverte, contrôlée (Keynote 426 ; (Rini et al. 2019)) évaluant le pembrolizumab+axitinib (n=432) *vs* sunitinib (n=429) chez des patients atteints d'un CCR avancé avec une composante à cellules claires, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1et les groupes de risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). La randomisation était stratifiée selon les groupes de risque (favorable, intermédiaire, défavorable) et la région géographique.
Les médianes de survie globale (critère principal) n'étaient pas atteintes au moment de l'analyse. Le pourcentage de patients vivants à 12 mois était de 89,9% dans le bras pembrolizumab+axitinib *vs* 78,3% (HR=0,53 (0,38-0,74)) et les médianes de survie sans progression (co-critère principal) étaient de 15,1 mois dans le bras pembrolizumab+axitinib *vs* 11,0 mois dans le bras sunitinib (HR=0,69 (0,56-0,84)).
► Revue Cochrane « Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma » (10/2020)
► Recommandations ESMO « Utilisation des immunothérapies aux stades précoce et avancé du carcinome à cellules rénales » (12/2021)

- **Carcinome à cellules rénales** (CCR) avancé en **1ère ligne** chez l'adulte en **association au lenvatinib**

AMM européenne	■ 15/11/2021
Avis de la transparence	■ NON
JO agrément aux collectivités	■ NON
JO inscription liste en sus	■ NON

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-581 (Motzer et al. 2021) : étude multicentrique, en ouvert, randomisée conduite chez 1069 patients atteints d'un CCR avancé avec un contingent à cellules claires comprenant d'autres composantes histologiques telles que sarcomatoïdes et papillaires, en traitement de 1ère ligne. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (critère principal ; HR 0,39 ; $IC_{95\%}$ 0,32-0,49 ; p<0,0001), de la survie globale (HR 0,66 ; $IC_{95\%}$ 0,49-0,88 ; p<0,0049) et du taux de réponse objective (71% *vs* 36%, p<0,0001) a été observée chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association au lenvatinib par rapport au bras sunitinib.
► Revue Cochrane « Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma » 10/2020
► Recommandations ESMO « Utilisation des immunothérapies aux stades précoce et avancé du carcinome à cellules rénales » (12/2021)

- **Cancer colorectal métastatique** avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) traitement de **1ère ligne** chez l'adulte, en **monothérapie.**

AMM européenne	■ 21/01/2021
Avis de la transparence	■ 02/06/2021
JO agrément aux collectivités	■ 04/07/2023 uniquement chez les patients non résécables d'emblée
JO inscription liste en sus	■ 04/07/2023 uniquement chez les patients non résécables d'emblée

- Cancers **non résécables d'emblée : SMR important/ ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie +/- thérapie ciblée compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de Keytruda® en monothérapie par rapport à une chimiothérapie standard ± thérapie ciblée, en termes de survie sans progression : augmentation en moyenne de 2,9 mois [$IC_{95\%}$: 0,7-5,1] au cours des 24 premiers mois de suivi, dans une étude de phase III randomisée en ouvert et,
- du profil de tolérance marqué par une fréquence moins importante d'EI de grades 3-5 et d'EI graves, et une fréquence plus importante d'EI d'intérêt particulier (identifiés comme risques importants dans le PGR) ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale sur une analyse intermédiaire prévue au protocole ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;

→ **Place dans la stratégie thérapeutique :**

- Traitement de 1ère ligne. Compte tenu du risque de progression initialement augmentée (2-3 premiers mois) chez les patients ayant reçu du pembrolizumab par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie +/- thérapie ciblée, la Commission recommande une **utilisation prudente chez les patients à haut risque de progression/décès précoce**. Décision thérapeutique chez ces patients à prendre après proposition documentée issue d'une **RCP**.
- Pour la 2ème ligne de traitement (hors champ de l'indication actuelle de Keytruda®, chez les patients porteurs d'une **mutation BRAF V600E**, la Commission rappelle que l'association encorafenib-cetuximab n'a été évaluée que chez des patients ayant reçu une 1ère ligne par chimiothérapie +/- thérapie ciblée. **La place, en 2ème ligne de traitement, de l'association encorafenib-cetuximab, chez des patients ayant reçu une 1ère ligne par Keytruda®, n'est actuellement pas connue.** En l'absence de données disponibles permettant d'évaluer la meilleure stratégie chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, la Commission recommande que cette stratégie soit discutée au cours d'une **RCP**.

- **Cancers résécables d'emblée** : **SMR insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Pertinence scientifique :

► Etude Keynote-177 (André et al. 2020) : phase III multicentrique, randomisée en ouvert comparant le pembrolizumab (n=153) *versus* chimiothérapie (n=154). Critères principaux d'efficacité (suivi médian de 27,6 mois) :

- Survie sans progression : médiane de 16,5 mois pour le pembrolizumab versus 8,2 mois pour la chimiothérapie [HR=0,60 $IC_{95\%}$ (0,45-0,80)].
- Survie globale : médiane non atteinte pour le pembrolizumab versus 34,8 mois pour la chimiothérapie [HR=0,77 $IC_{95\%}$ (0,54-1,09)].

- **Tumeurs MSI-H ou dMMR** en **monothérapie** chez les patients adultes atteints de **cancer colorectal** non résécable ou métastatique **après traitement antérieur** à base de fluoropyrimidine en association ;

AMM européenne ■ 25/04/2022
Avis de la transparence ■ NON
JO agrément aux collectivités ■ NON
JO inscription liste en sus ■ NON

Pertinence scientifique :
- Etude de phase II, multicentrique, non randomisée, en ouvert Keynote-164.

- **Tumeurs MSI-H ou dMMR** en **monothérapie** chez les patients adultes atteints de :
  - **cancer de l'endomètre** avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ;
  - **cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires** non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

AMM européenne ■ 25/04/2022
Avis de la transparence ■ 04/01/2023
JO agrément aux collectivités ■ NON
JO inscription liste en sus ■ NON

SMR insuffisant dans toutes les indications considérant :
– le caractère très préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une cohorte parmi 11 issues d'une étude de phase II non comparative (cohorte K de l'étude KEYNOTE-158) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de pembrolizumab dans les indications évaluées,
– l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport de pembrolizumab dans les quatre tumeurs dMMR/MSI-H évaluées, en échec d'une ligne de traitement antérieure vis-à-vis des alternatives disponibles alors qu'une étude comparative était possible,
– la toxicité marquée par une incidence des EI graves rapportée chez un tiers des patients (32%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48,1%).

Pertinence scientifique :
- Etude de phase II, multicentrique, non randomisée, en ouvert Keynote-158.

- **Cancer du sein triple négatif** (CSTN) localement récurrent non résécable ou métastatique, traitement en association à une chimiothérapie chez les patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique

AMM européenne ■ 19/10/2021
Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP – Cf. décision HAS du 04/11/21 + décision du collège de la HAS du 17/11/22).
Avis de la transparence ■ 06/04/2022
JO agrément aux collectivités ■ 04/07/2023
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023

SMR important, ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de l'association pembrolizumab et chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, notamment en termes de : survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois (HR=0,65 ; $IC_{95\%}$ [0,49 ; 0,86])) et de survie globale (gain absolu de 6,9 mois, (HR= 0,73 ; $IC_{95\%}$ [0,55 ; 0,95])
et malgré :
- un profil de tolérance de l'association pembrolizumab plus chimiothérapie moins favorable par rapport à la chimiothérapie seule marqué par un surcroit de toxicité avec notamment plus d'arrêts de traitement pour événements indésirables (23,8% versus 13,5%)
-l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie

Place dans la stratégie thérapeutique : Faute de comparaison, la place de cette association en 1ère ligne par rapport aux inhibiteurs de PARP en cas de tumeur avec mutation BRCA1/2, reste à déterminer.

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-355 (Cortes et al. 2020): étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité du pembrolizumab en association au paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine et carboplatine dans le CSTN localement récurrent non résécable ou métastatique, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1, chez des patients (n=636) non préalablement traités par chimiothérapie au stade avancé.
Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie ; critère principal ; HR 0,65 ; $IC_{95\%}$ 0,49-0,86 ; p=0,0012) et de l'OS (lors de l'analyse finale) ont été observées chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 10, randomisés dans le bras pembrolizumab en association avec la chimiothérapie par rapport au placebo en association avec la chimiothérapie.

- **Cancer de l'endomètre** avancé ou récidivant chez les patientes adultes dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie, traitement en **association avec le lenvatinib**

AMM européenne ■ 15/11/2021
Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une AAP (Cf. décision HAS du 17/03/22 renouvelée par la décision du 09/03/23).
Avis de la transparence ■ 30/03/2022
JO agrément aux collectivités ■ 04/07/2023
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023

SMR important, ASMR III par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel compte-tenu :
- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de l'association pembrolizumab et lenvatinib par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, notamment en termes de :
  - survie sans progression (gain absolu de 3,4 mois, HR=0,56 [$IC_{95\%}$: 0,47-0,66])
  - survie globale (gain absolu de 6,9 mois, HR=0,62 [$IC_{95\%}$: 0,51-0,75])

et malgré :
- un profil de tolérance de l'association pembrolizumab/lenvatinib moins favorable par rapport à la monochimiothérapie marqué par un surcroit de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables graves (53% versus 30%).
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie.
→ Le pembrolizumab est un traitement de 2ème ligne dans cette indication.

Pertinence scientifique :

► Etude Keynote 775 : étude randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant le pembrolizumab + lenvatinib (n=411) versus doxorubicine (n=306) ou paclitaxel (n=110) chez des patientes atteintes d'un CE avancé préalablement traitées par au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade, y compris néoadjuvant et adjuvant. Les participantes peuvent avoir reçu jusqu'à 2 thérapies à base de sels de platine au total, à condition que l'une d'entre elles ait été administrée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant.

- **Cancer du col de l'utérus** persistant, récidivant ou métastatique chez l'adulte dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score CPS≥ 1, traitement en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab

AMM européenne ■ 25/04/2022
Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une AAP (Cf. décision HAS du 07/09/22).
Avis de la transparence ■ 14/09/2022
JO agrément aux collectivités ■ 04/07/2023
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023

SMR important, ASMR III.

Pertinence scientifique :
- Etude Keynote-826 de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo.

- **Cancer de l'œsophage ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif** uniquement de **type I** (classification Siewert), localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10, traitement de **1ère ligne en association** à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine

AMM européenne ■ 14/07/2021
Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une AAP (Cf. décision HAS du 30/03/22 renouvelée par la décision du 02/02/23).
Avis CHMP positif le 12/10/2023 pour une modification du libellé d'AMM avec la suppression de la mention « ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif ».
Avis de la transparence ■ 15/12/2021
JO agrément aux collectivité ■ 04/07/2023 uniquement tumeurs de type I (classification Siewert)
JO inscription liste en sus ■ 04/07/2023 uniquement tumeurs de type I (classification Siewert)

SMR important, ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule **uniquement** dans les tumeurs de **type I** (classification Siewert) et ce compte-tenu :
- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport à cette chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 en termes de :
• survie globale avec un gain médian absolu de 4,1 mois (médiane de 13,5 mois vs. 9,4 mois, HR = 0,62 ($IC_{95\%}$: [0,49 ; 0,78]), p < 0,0001),
• survie sans progression avec un gain médian absolu de 2 mois (médiane de 7,5 mois vs. 5,5 mois, HR =0,51 ($IC_{95\%}$: [0,41 ; 0,65]), p<0,0001) ;
et malgré:
- un profil de tolérance du pembrolizumab en association à la chimiothérapie acceptable par rapport à la chimiothérapie seule mais marqué par des EI particuliers liés à l'immunothérapie ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie

SMR insuffisant dans les tumeurs **de type II ou III** (classification Siewert) en l'absence de données compte tenu des critères d'inclusion de l'étude Keynote-590.

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-590 : phase III multicentrique, randomisée en double aveugle comparant le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie (FU + cisplatine) (n=186) *versus* chimiothérapie (FU + cisplatine) (n=197). Critères principaux d'efficacité (suivi médian de 13,5 mois) :
- Survie sans progression : médiane de 7,5 mois pour le pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,5 mois pour la chimiothérapie seule [HR=0,65 $IC_{95\%}$ (0,55-0,76)].
- Survie globale : 13,5 pour le pembrolizumab + chimiothérapie versus 9,4 mois pour la chimiothérapie seule [HR=0,73 $IC_{95\%}$ (0,62-0,86)].

Le protocole de traitement était : Pembrolizumab 200 mg à J1 + Cisplatine 80 mg/m² à J1 (jusqu'à 6 cycles) + 5-FU 800mg/m² de J1 à J5 toutes les trois semaines.

- **Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne** localement avancé non résécable ou métastatique, **HER-2 positifs** et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1, traitement en **1ère ligne** des patients adultes, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine

AMM européenne	■ 23/08/2023
Avis de la transparence	■ Non
JO agrément aux collectivités	■ Non
JO inscription liste en sus	■ Non

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-811, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo.

- **Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne** localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatifs et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1, traitement en 1ère ligne des patients adultes, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine

AMM européenne	■ Avis CHMP positif le 12/10/2023
Avis de la transparence	■ Non
JO agrément aux collectivités	■ Non
JO inscription liste en sus	■ Non

- **Carcinome des voies biliaires** localement avancé, non résécable ou métastatique en **1ère ligne** chez l'adulte, en **association à la gemcitabine et au cisplatine**

AMM européenne	■ Avis CHMP positif le 09/11/2023
Avis de la transparence	■ Non
JO agrément aux collectivités	■ Non
JO inscription liste en sus	■ Non

AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- **Carcinome à cellules rénales** uniquement **à cellules claires,** à risque accru de récidive post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques**,** traitement **adjuvant** chez l'adulte en **monothérapie**

Cette indication est prise en charge dans le cadre d'une **Autorisation d'Accès Précoce (AAP** – Cf. décision HAS du 30/11/23 : autorisation **valable un an** à compter de sa date de notification).

AMM européenne ■ 24/01/2022 (indication AMM plus large que l'AAP (pas de mention du type histologique à cellules claires))
Avis de la transparence ■ 18/01/2023
JO agrément aux collectivités ■ NON
JO inscription liste en sus ■ NON

SMR important, ASMR IV uniquement dans le carcinome rénal de type histologique **à cellules claires** compte tenu :
− d'une démonstration de supériorité du pembrolizumab versus placebo sur le critère principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 ($IC_{95\%}$: [0,53 - 0,87]), p=0,0010 ;
− de l'absence de démonstration de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo en termes de survie globale (p=NS) et des données immatures à ce jour ;
− d'un surcroit de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des EI de grade supérieur ou égal à 3 (32,2% versus 17,7%) et des EI graves (20,7% versus 11,5%) ;
− d'une absence d'impact démontrée sur la qualité de vie (critère exploratoire).
SMR insuffisant pour les patients atteints d'un carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données.

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-564 : multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant le pembrolizumab (n=496) versus placebo (n=498) chez des patients présentant un risque accru de récidive défini comme un risque intermédiaire-élevé ou élevé, ou qui présentaient un stade M1 sans signe de maladie. La survie sans maladie ou décès évaluée par l'investigateur (critère principal) lors de l'analyse intermédiaire pré-définie a été significativement améliorée dans le bras pembrolizumab (HR : 0,68 ; $IC_{95\%}$ (0,53-0,87, p=0,001).

- **Cancer du sein triple négatif** localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récidive chez l'adulte en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant

Cette indication est prise en charge dans le cadre d'une **Autorisation d'Accès Précoce (AAP** – Cf. décision HAS du 17/03/22 renouvelée par la décision du 09/03/23 : autorisation **valable un an** à compter de sa date de notification).

AMM européenne ■ 19/05/2022
Avis de la transparence ■ 14/12/2022
JO agrément aux collectivités ■ NON
JO inscription liste en sus ■ NON

SMR important, ASMR IV prenant en compte une démonstration dans une étude randomisée en double aveugle :
– d'une supériorité du pembrolizumab sur les co-critères principaux : réponse histologique complète (64,8% dans le groupe pembrolizumab versus 51,2% dans le groupe placebo) et survie sans événement avec un HR de 0,63 ($IC_{95\%}$: [0,48 ; 0,82]).

– de l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'immaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé) ou sur la qualité de vie (critère exploratoire),
– de l'incidence des événements indésirables graves plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab comparée au groupe placebo + chimiothérapie / placebo (43,6% et 28,5% respectivement).

Pertinence scientifique :
► Etude Keynote-522 de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant pembrolizumab en association à une chimiothérapie néoadjuvante (paclitaxel + carboplatine pendant 4 cycles puis doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide pendant 4 cycles), puis poursuivi comme traitement adjuvant en monothérapie versus la même chimiothérapie néoadjuvante (n=784), et un placebo dans la phase adjuvante (n=390).

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTERATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

- **Cancer de l'œsophage récurrent localement avancé ou métastatique** en monothérapie chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score CPS≥10 et ayant reçu un traitement systémique antérieur

Retrait de demande d'AMM par le laboratoire ■ 10/12/2019

Ce retrait fait suite aux résultats de l'essai de phase III KEYNOTE-181, qui n'ont pas été jugés suffisants pour l'octroi d'une AMM.

- **CBNPC localement avancé ou métastatique en L1**, traitement en monothérapie chez l'adulte dont la tumeur exprime PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) **compris entre 1% et 49%**, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK

  Rappel : actuellement, AMM uniquement chez les patients ayant une expression élevée de PD-L1 avec un score TPS ≥50%

Le CHMP ne recommande pas l'extension d'AMM à cette population ■30/04/2020

Même si l'étude (n=1274) présentée par le laboratoire a montré une efficacité du pembrolizumab dans le traitement en 1ère ligne du CBNPC chez les patients ayant un score TPS ≥1%, le bénéfice observé concernait **essentiellement des patients avec des taux élevés d'expression de PD-L1.**
De plus, le CHMP a noté qu'un nombre plus élevé de patients traités par pembrolizumab en monothérapie étaient décédés précocement en comparaison aux patients traités par chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel ou pemetrexed), même si par ailleurs, un nombre élevé de patients sous pembrolizumab avait survécu plus longtemps.

Pertinence scientifique :
►Etude Keynote-042 (Mok et al. 2019) multicentrique, contrôlée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de pembrolizumab (n=637) versus chimiothérapie à base de sels de platine (n=637) dans le traitement de patients atteint d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, non préalablement traité, EGFR – et ALK-, ayant un score ECOG de 0 ou 1 et un score de proportion tumorale ≥1%.
Une amélioration statistiquement significative de la survie globale (critère principal) a été observée dans le groupe pembrolizumab avec TPS ≥ 1%, par rapport à la chimiothérapie (HR 0,82 ; $IC_{95\%}$: 0,71 – 0,93 lors de l'analyse finale) et chez les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab avec TPS ≥ 50% (n=299) par rapport à la chimiothérapie (n=300 ; HR 0,70 ; $IC_{95\%}$: 0,58 – 0,86).
Les résultats d'une analyse post hoc exploratoire en sous-groupe indiquaient une tendance vers un moindre bénéfice de survie avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie chez des patients

n'ayant jamais fumé, à la fois dans les 4 premiers mois et pendant toute la durée de traitement. Cependant, en raison de la nature exploratoire de cette analyse en sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

- **Cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire c**hez les patients non répondeurs au BCG et inéligibles/refusant la cystéctomie

► **Recommandations ESMO** pour le diagnostic, le traitement et le suivi d'un cancer de la vessie (11/2021) :
Chez les patients non répondeurs au BCG et inéligibles/refusant la cystéctomie, le pembrolizumab peut être envisagé. Des données plus robustes sont cependant attendues [III, C]. Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour ces patients [IV, C].

- **Cancer de la vessie avancé ou métastatique**

► **Recommandations ESMO** pour le diagnostic, le traitement et le suivi d'un cancer de la vessie (11/2021)
- Chez les patients **non éligibles** à une association de chimiothérapie à base de cisplatine : l'atézolizumab ou le pembrolizumab sont des alternatives pour les patients ayant des tumeurs exprimant PD-L1 non éligibles à une association de chimiothérapie à base de cisplatine. Le niveau de preuve est cependant plus faible qu'une chimiothérapie suivie par un traitement de maintenance par avelumab et cette approche nécessite d'une examinée attentivement [III, B]
- Chez les patients en rechute : le pembrolizumab possède le plus de données en cas de progression une chimiothérapie à base de sels de platines [I, A ; MCBS 4].

- **Mésothéliome pleural malin** en **2ème ligne et plus** chez les patients naïfs d'immunothérapie

► Recommandations ESMO / diagnostic, traitement et suivi du **mésothéliome pleural malin** (11/2021) : le pembrolizumab en monothérapie est une option thérapeutique en 2ème ligne et plus chez les patients naïfs d'immunothérapie (résultats similaires à la monochimiothérapie).

- **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou** en **rechute ou métastatique**, traitement de **1ère ligne en association en lenvatinib** chez l'adulte dont les tumeurs expriment **PD-L1**

► Arrêt de l'étude de phase III LEAP-010 par le laboratoire Merck & Co et Eisai le 25/08/2023, suite aux résultats d'efficacité de l'étude clinique.

Références bibliographiques :

André, Thierry, Kai-Keen Shiu, Tae Won Kim, Benny Vittrup Jensen, Lars Henrik Jensen, Cornelis Punt, Denis Smith, et al. 2020. « Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 383 (23): 2207-18. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699.

Armand, Philippe, Margaret A. Shipp, Vincent Ribrag, Jean-Marie Michot, Pier Luigi Zinzani, John Kuruvilla, Ellen S. Snyder, et al. 2016. « Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, juin. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3467.

Bellmunt, Joaquim, Ronald de Wit, David J. Vaughn, Yves Fradet, Jae-Lyun Lee, Lawrence Fong, Nicholas J. Vogelzang, et al. 2017. « Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 376 (11): 1015-26. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683.

Burtness, Barbara, Kevin J. Harrington, Richard Greil, Denis Soulières, Makoto Tahara, Gilberto de Castro, Amanda Psyrri, et al. 2019. « 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 (London, England)*, octobre. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7.

Chen, Robert, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, Philippe Armand, Nathalie A. Johnson, Pauline Brice, John Radford, et al. 2017. « Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, avril, JCO2016721316. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316.

Cortes, Javier, David W. Cescon, Hope S. Rugo, Zbigniew Nowecki, Seock-Ah Im, Mastura Md Yusof, Carlos Gallardo, et al. 2020. « Pembrolizumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (KEYNOTE-355): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial ». *Lancet (London, England)* 396 (10265): 1817-28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9.

Eggermont, Alexander M. M., Christian U. Blank, Mario Mandala, Georgina V. Long, Victoria Atkinson, Stéphane Dalle, Andrew Haydon, et al. 2018. « Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma ». *The New England Journal of Medicine* 378 (19): 1789-1801. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357.

Ferrara, Roberto, Martina Imbimbo, Reem Malouf, Sophie Paget-Bailly, François Calais, Corynne Marchal, et Virginie Westeel. 2020. « Single or Combined Immune Checkpoint Inhibitors Compared to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with or without Bevacizumab for People with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 12: CD013257. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013257.pub2.

Gandhi, Leena, Delvys Rodríguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flávia De Angelis, Manuel Domine, et al. 2018. « Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 378 (22): 2078-92. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005.

Herbst, Roy S., Paul Baas, Dong-Wan Kim, Enriqueta Felip, José L. Pérez-Gracia, Ji-Youn Han, Julian Molina, et al. 2016. « Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial ». *Lancet (London, England)* 387 (10027): 1540-50. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

Kuruvilla, John, Radhakrishnan Ramchandren, Armando Santoro, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Robin Gasiorowski, Nathalie A. Johnson, Laura Maria Fogliatto, et al. 2021. « Pembrolizumab versus Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (KEYNOTE-204): An Interim Analysis of a Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Study ». *The Lancet. Oncology*, mars. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00005-X.

Mok, Tony S. K., Yi-Long Wu, Iveta Kudaba, Dariusz M. Kowalski, Byoung Chul Cho, Hande Z. Turna, Gilberto Castro, et al. 2019. « Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 393 (10183): 1819-30. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

Motzer, Robert, Boris Alekseev, Sun-Young Rha, Camillo Porta, Masatoshi Eto, Thomas Powles, Viktor Grünwald, et al. 2021. « Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 384 (14): 1289-1300. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716.

Narayan, Vikram, Andreas Kahlmeyer, Philipp Dahm, Nicole Skoetz, Michael C. Risk, Connie Bongiorno, Neil Patel, et al. 2018. « Pembrolizumab Monotherapy versus Chemotherapy for Treatment of Advanced Urothelial Carcinoma with Disease Progression during or Following Platinum-Containing Chemotherapy. A Cochrane Rapid Review ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (juillet): CD012838. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012838.pub2.

Pasquali, Sandro, Andreas V. Hadjinicolaou, Vanna Chiarion Sileni, Carlo Riccardo Rossi, et Simone Mocellin. 2018. « Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (février): CD011123. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2.

Paz-Ares, Luis, Alexander Luft, David Vicente, Ali Tafreshi, Mahmut Gümüş, Julien Mazières, Barbara Hermes, et al. 2018. « Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 379 (21): 2040-51. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865.

Reck, Martin, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csőszi, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. 2016. « Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 375 (19): 1823-33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774.

Ribas, Antoni, Igor Puzanov, Reinhard Dummer, Dirk Schadendorf, Omid Hamid, Caroline Robert, F. Stephen Hodi, et al. 2015. « Pembrolizumab versus Investigator-Choice Chemotherapy for Ipilimumab-Refractory Melanoma (KEYNOTE-002): A Randomised, Controlled, Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 16 (8): 908-18. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2.

Rini, Brian I., Elizabeth R. Plimack, Viktor Stus, Rustem Gafanov, Robert Hawkins, Dmitry Nosov, Frédéric Pouliot, et al. 2019. « Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 380 (12): 1116-27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714.

Robert, Caroline, Jacob Schachter, Georgina V. Long, Ana Arance, Jean Jacques Grob, Laurent Mortier, Adil Daud, et al. 2015. « Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma ». *The New England Journal of Medicine* 372 (26): 2521-32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093.