

# Fiche d'information sur le biomarqueur PD-L1 et KEYTRUDA®

(Etat : août 2017)

En oncologie, l'utilisation de biomarqueurs gagne en importance car ils permettent de traiter les patients de manière individuelle et ciblée. Les biomarqueurs sont un élément clé pour une médecine personnalisée.<sup>1</sup>

## Les biomarqueurs en général

Une molécule biologique est définie comme biomarqueur quand elle fournit des informations sur les processus biologiques, les processus de la maladie ou sur la réponse à une intervention thérapeutique. Un biomarqueur peut être évalué sur la base d'un prélèvement de sang ou d'urine, d'échantillons de selles ou d'autres liquides organiques.<sup>1</sup>

Les biomarqueurs peuvent être utilisés à des fins différentes : certains biomarqueurs sont employés pour identifier les patients qui répondent à un certain traitement avec une probabilité plus élevée (dénommés biomarqueurs prédictifs). Le risque d'une personne de contracter une maladie particulière peut être évalué avec d'autres biomarqueurs. En outre, les biomarqueurs peuvent transmettre des informations sur l'évolution du traitement, les effets secondaires et sur des résistances.<sup>1</sup>

## Le biomarqueur PD-L1 en particulier

KEYTRUDA® est un traitement anti-PD-1 avec un biomarqueur prospectif pour les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). En tant que biomarqueur, il s'agit de la protéine PD-L1 qui peut être exprimée par les cellules tumorales. Au moyen d'un test de biomarqueur, l'objectif est d'identifier les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement par KEYTRUDA® avec une probabilité plus élevée.

### Contexte : voie de signalisation du PD-L1 et mode d'action de KEYTRUDA®

- Le récepteur PD-1, respectivement ses ligands PD-L1 et PD-L2 jouent un rôle clé dans le mécanisme d'action des traitements anti-PD-1.
- Le PD-1 est un récepteur agissant comme point de contrôle immunitaire sur les lymphocytes T qui limite leur activité dans les tissus périphériques. La voie de signalisation du PD-1 est un point de contrôle immuno-régulateur qui peut être activé par les cellules tumorales afin d'échapper à la surveillance active du système immunitaire par les lymphocytes T.<sup>2</sup>

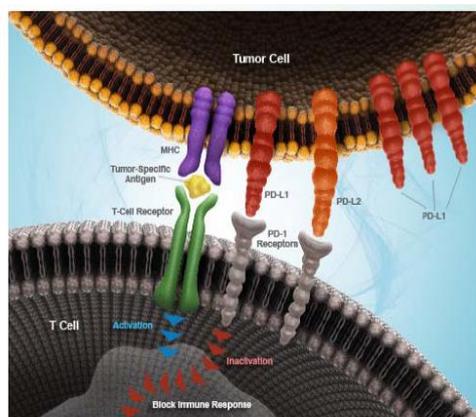


Illustration: voie de signalisation du PD-L1

- KEYTRUDA® est un anticorps de haute affinité contre le PD-1, qui bloque de manière duale la voie de signalisation PD-1, y compris ses ligands PD-L1 et L2-PD des cellules présentant des antigènes ou des cellules tumorales. KEYTRUDA® empêche la liaison des récepteurs PD-1 à ses ligands et réactive ainsi les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques dans le microenvironnement de la tumeur et donc l'immunité antitumorale.<sup>2</sup>

## Pertinence et paramètres fondamentaux du biomarqueur PD-L1

- Avec le test du biomarqueur, les cellules tumorales exprimant le PD-L1 sur leur surface seront identifiées. Le pourcentage de cellules exprimant le PD-L1 dans le tissu tumoral est appelé « Score de proportion tumorale » (Tumor proportion score : TPS).<sup>6</sup>
- Sur la base des données de l'étude KEYNOTE-010 et selon l'enregistrement de Swissmedic, KEYTRUDA<sup>®</sup> est disponible, après une chimiothérapie préalable, comme traitement de deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé, métastatique de tous les patients PD-L1-positifs dont la tumeur exprime le PD-L1 avec un TPS  $\geq 1$  %.<sup>7</sup> Les patients avec aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK doivent de plus avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant d'être traités par KEYTRUDA<sup>®</sup>. Dans cette étude, 66 % de la population de patients examinée avec un CPNPC à un stade avancé exprimaient le PD-L1 sur les cellules tumorales – c'est-à-dire qu'environ 7 patients sur 10 étaient PD-L1-positifs.<sup>7</sup>
- Sur la base des données de l'étude KEYNOTE-024 et selon l'enregistrement de Swissmedic, KEYTRUDA<sup>®</sup> est disponible comme traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique de tous les patients PD-L1-positifs avec un TPS  $\geq 50\%$ , sans aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK.<sup>8</sup> Dans cette étude, 30% de la population de patients examinés avec un CPNPC métastatique ont montré une forte expression du PD-L1 (TPS  $\geq 50$  %) sur les cellules tumorales.<sup>8</sup>
- Le niveau de l'expression du PD-L1 est déterminant pour le choix de l'option thérapeutique. Il spécifie si un patient avec un CPNPC métastatique peut bénéficier de KEYTRUDA<sup>®</sup>.

## Mise en œuvre du remboursement des tests du biomarqueur PD-L1

- Le test du PD-L1 est ainsi dénommé Companion Diagnostic (un diagnostic d'accompagnement du diagnostic). C'est un test d'immunohistochimie (IHC) qui peut être effectué dans un laboratoire de pathologie.
- Ce test ne nécessite aucun prélèvement de tissu supplémentaire mais il peut être effectué dans le cadre d'un diagnostic systématique de routine à partir d'échantillons de tissus prélevés pour un CPNPC.
- Le test sera remboursé par l'assurance obligatoire des soins (AOS) selon un code TarMed approprié existant pour les tests d'immunohistochimie.

## Littérature

1. Bücheler M, Brüggjenjürgen B, Willich S. Personalised medicine in Europe - Enhancing patient access to pharmaceutical drug-diagnostic companion products. EPAMED, The European personalised medicine association, White Paper, Patient Access Study November 2014, p1-51.  
<http://www.epemed.org/online/www/content2/104/107/910/pagecontent2/4339/791/ENG/EpemedWhitePaperNOV14.pdf> (dernier accès le 01.08.2017)
2. Information professionnelle de KEYTRUDA<sup>®</sup> (pembrolizumab) [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) ou [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). Mise à jour de l'information: avril 2017
3. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677–704.
4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264.
5. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):467–477.
6. Garon et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2015

7. Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial; Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
8. Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823–1833.

Au besoin, des copies des études publiées peuvent être commandées à l'adresse indiquée ci-dessous.

#### Information professionnelle abrégée de KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Avant une prescription, veuillez consulter l'information professionnelle complète publiée sur le site de Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) ou [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

**KEYTRUDA® (pembrolizumab). Composition:** pembrolizumab, excipients (poudre): L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80 (produit à partir de maïs génétiquement modifié), excipients (solution à diluer): L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80 (produit à partir de maïs génétiquement modifié), eau. **Indications:** (1) traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez l'adulte; (2) traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique chez des adultes dont la tumeur exprime PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 50\%$ , sans aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK. (3) traitement du CPNPC au stade avancé, métastatique après chimiothérapie préalable chez des adultes dont la tumeur exprime PD-L1 avec un TPS  $\geq 1\%$ . Les patients avec aberrations tumorales génomiques de type EGFR ou ALK doivent de plus avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant d'être traités par Keytruda. **Posologie/Mode d'emploi:** (1) 200 mg pour le CPNPC qui n'a pas été précédemment traité par chimiothérapie. (2) 2 mg/kg pour le CPNPC précédemment traité par chimiothérapie ou pour le mélanome. Keytruda est administré par perfusion de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à une progression de la maladie ou l'apparition de symptômes de toxicité inacceptables. Pour le traitement du CPNPC par Keytruda, les patients doivent présenter une expression positive de PD-L1, confirmée par un test validé pour Keytruda. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Précautions:** Des effets indésirables d'origine immunologique tels que pneumopathie inflammatoire (y compris cas mortels), colite, hépatite, néphrite, hypophysite et réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique) se sont produits chez des patients traités par le pembrolizumab. Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables ont été réversibles et traitables par l'arrêt d'administration du pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou l'application de mesures de soutien. Dans le cas d'une amélioration au grade  $\leq 1$ , une diminution progressive de la corticothérapie peut être initiée et poursuivie sur une période d'au moins 1 mois. Le traitement par le pembrolizumab est repris lorsque l'effet indésirable est stabilisé au grade  $\leq 1$  après l'arrêt complet de la corticothérapie. Une récurrence d'un effet indésirable sévère exige un arrêt définitif du pembrolizumab. Les patients doivent être surveillés quant aux symptômes d'une pneumopathie inflammatoire, d'une colite, d'une hépatite, d'une néphrite, d'une hypophysite (y compris hypopituitarisme et insuffisance rénale secondaire) et réactions cutanées sévères et les autres causes possibles doivent être exclues. Une suspicion de pneumopathie inflammatoire exige une évaluation radiographique. Les modifications des fonctions hépatiques et rénales doivent faire l'objet d'une surveillance. Selon la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par le pembrolizumab doit être interrompu et le patient doit recevoir un corticostéroïde. Administration de corticostéroïdes lors d'événements de grade  $\geq 2$  de pneumopathie inflammatoire, de colite ou de néphrite (dose initiale de prednisone de 1 à 2 mg/kg/jour ou dose équivalente d'un agent similaire, puis phase d'arrêt progressif de la corticothérapie). Administration de corticostéroïdes lors d'événements d'hépatite: dose initiale de prednisone de 0,5 à 1 mg/kg/jour lors d'événements de grade 2 et dose de 1 à 2 mg/kg lors d'événements de grade  $\geq 3$ , ou doses équivalentes d'un agent similaire, puis phase d'arrêt progressif de la corticothérapie et – en fonction de l'ampleur des augmentations des taux d'enzymes hépatiques – arrêt temporaire ou définitif du pembrolizumab. Arrêt temporaire du pembrolizumab dans les cas modérés (grade 2) de pneumopathie inflammatoire, de néphrite et d'hypophysite ainsi que dans les cas modérés ou sévères (grades 2 et 3) de colite. Arrêt définitif du pembrolizumab dans les cas de pneumopathie inflammatoire sévère (grade 3) ou menaçant la vie (grade 4) ou de pneumopathie inflammatoire récidivante modérée (grade 2), dans les cas de colite menaçant la vie (grade 4) et dans les cas de néphrite sévère (grade 3) ou menaçant la vie (grade 4). Arrêt temporaire ou définitif du pembrolizumab lors d'hypophysite sévère (grade 3) ou menaçant la vie (grade 4). Des cas de diabète de type 1, y compris d'acidocétose diabétique, ont également été rapportés chez des patients sous pembrolizumab. Les patients doivent être surveillés quant à l'apparition d'une hyperglycémie ou d'autres symptômes du diabète. Le diabète de type 1 doit être traité par l'administration d'insuline, avec interruption du traitement par le pembrolizumab jusqu'au rétablissement du contrôle métabolique chez les patients présentant une hyperglycémie sévère. Des cas de troubles fonctionnels thyroïdiens ont été rapportés chez des patients sous pembrolizumab. Étant donné que ces troubles pouvant survenir à tout moment au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance quant aux modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, régulièrement pendant le traitement et lorsque cliniquement indiqué) et quant aux symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être contrôlée par un traitement substitutif sans interruption du traitement et sans recours aux corticostéroïdes. L'hyperthyroïdie peut être traitée de façon symptomatique. Arrêt temporaire ou définitif du pembrolizumab lors d'hyperthyroïdie sévère (grade 3) ou

menaçant la vie (grade 4). Chez les patients atteints d'une endocrinopathie sévère (grade 3) ou menaçant la vie (grade 4) qui s'améliore au grade  $\leq 2$  et est contrôlée par un traitement hormonal substitutif, la poursuite du traitement par le pembrolizumab peut être envisagée. En cas d'apparition de signes ou symptômes de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), le traitement par Keytruda doit être interrompu et le patient adressé à des spécialistes pour examen et traitement. Si le diagnostic de SSJ ou de NET est confirmé, le traitement par Keytruda doit être définitivement arrêté. Les autres effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs suivants ont également été rapportés chez des patients recevant du pembrolizumab: uvéite, myosite, syndrome de Guillain-Barré et pancréatite. Des cas de réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportés. Le pembrolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf lorsque le traitement par le pembrolizumab est indispensable du fait de l'état clinique de la patiente. On ignore si le pembrolizumab passe dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut soit arrêter l'allaitement, soit arrêter l'administration du pembrolizumab après avoir soupesé les avantages de l'allaitement pour le nourrisson et l'utilité du traitement par le pembrolizumab pour la mère.

**Interactions:** Aucune étude formelle des interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec pembrolizumab. On ne s'attend cependant à aucune interaction avec d'autres médicaments.

**Effets indésirables:** Très fréquents: diarrhées, nausées, prurit, éruption cutanée, arthralgie, fatigue. Fréquents: anémie, réactions liées à la perfusion, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, réduction de l'appétit, céphalées, vertige, dysgueusie, sécheresse oculaire, pneumopathie inflammatoire, dyspnée, toux, colite, vomissements, douleurs abdominales, constipation, sécheresse buccale, réaction cutanée sévère, vitiligo, peau sèche, érythème, eczéma, myosite, douleurs musculo-squelettiques, douleurs dans les extrémités, arthrite, asthénie, œdèmes, fièvre, maladie pseudo-grippale, frissons, taux sanguins accrus d'ALAT/ASAT/phosphatase alcaline/créatinine. Occasionnels: neutropénie, leucopénie, thrombopénie, lymphopénie, éosinophilie, hypophysite, insuffisance surrénalienne, thyroïdite, diabète de type 1, hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, insomnie, épilepsie, léthargie, neuropathie périphérique, uvéite, hypertension, pancréatite, hépatite, kératose lichénoïde, psoriasis, alopecie, dermatite, dermatite acnéiforme, modification de la couleur des cheveux, papules, ténosynovite, néphrite, taux sanguins accrus d'amylase/de bilirubine, hypercalcémie. Rares: purpura thrombocytopénique immunologique, anémie hémolytique, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, perforation de l'intestin grêle, érythème noueux, syndrome de Stevens-Johnson. Très rares: nécrolyse épidermique toxique.

**Présentation:** KEYTRUDA<sup>®</sup> 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, 100 mg solution à diluer pour perfusion.

**Catégorie A (LS).** **Titulaire de l'autorisation:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, Lucerne, Suisse. **Mise à jour de l'information:** Avril 2017.

© 2017 MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Lucerne. Tous droits réservés.  
ONCO-1223439-0002