

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1

 **Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur en 1^e ligne de traitement du mélanome avancé**

L'essentiel

- ▶ KEYTRUDA a l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé.
- ▶ En l'absence de mutation B-RAF, comme le nivolumab (OPDIVO), il est recommandé en 1^e ligne de traitement.
- ▶ En cas de mutation B-RAF, comme le nivolumab (OPDIVO), sa place en alternative aux thérapies ciblées est actuellement débattue, notamment sur le profil de patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^e ligne.
- ▶ Les nouvelles données, issues du suivi de 2 études déjà évaluées, ne sont pas de nature à apporter d'éléments nouveaux pour l'appréciation de la quantité d'effet de ce médicament dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Autres indications*

KEYTRUDA a aussi l'AMM dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, du lymphome de Hodgkin classique et du carcinome urothélial (pour plus de précisions, cf. AMM)

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF V600 de la tumeur.
- En l'absence de mutation B-RAF, le pembrolizumab (KEYTRUDA) et le nivolumab (OPDIVO) sont recommandés en 1^e ligne de traitement.
En 2^e ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.
- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de B-RAF + anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) + trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) + cobimetinib (COTELIC). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment sur le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^e ligne.
En 2^e ligne de traitement, le pembrolizumab et le nivolumab sont recommandés. L'association dabrafenib + trametinib n'est pas recommandée en 2^e ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de B-RAF en monothérapie en 1^e ligne de traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
KEYTRUDA, en monothérapie, est un traitement tout particulièrement de 1^e ligne chez les patients non porteurs d'une mutation BRAF et de 2^e ligne chez les patients B-RAF mutés chez les patients en rechute traités par un inhibiteur B-RAF.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- Le laboratoire a fourni des données de suivi de 2 études : KEYNOTE 001 et 006 initialement évaluées par le Collège de la HAS, avec un recul supplémentaire.
- KEYNOTE 001 est une étude de phase I/II, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé avec ou sans mutation B-RAF. Après 16 mois de suivi supplémentaire par rapport au suivi initial (suivi médian total de 31,8 mois), les données regroupées de toutes les cohortes et à toute posologie confondue (2 mg/kg ou 10 mg/kg) suggèrent :
 - un taux de réponse globale de 31,6%,
 - une médiane de survie sans progression de 4,9 mois,
 - une médiane de survie globale de 24,4 mois.En raison de son caractère préliminaire, cette étude ne permet pas de juger l'apport thérapeutique de KEYTRUDA dans cette indication.
- L'étude KEYNOTE 006 a été réalisée avec une posologie hors AMM (10 mg/kg au lieu de 2 mg/kg) et, de ce fait, les données de suivi actualisées ne peuvent pas être retenues pour évaluer l'apport thérapeutique de KEYTRUDA dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KEYTRUDA est important.
- Les données disponibles fondées sur une actualisation du suivi des deux études déjà évaluées par le Collège de la HAS ne sont pas de nature à modifier l'appréciation d'amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) attribuée à KEYTRUDA par le Collège dans son avis du 16 mars 2016.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 mai 2017 (CT-15825) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »