

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1**

Intérêt clinique important en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ KEYTRUDA a l'AMM en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.
- ▶ Une étude a démontré la supériorité de KEYTRUDA par rapport à un placebo sur la réduction du risque de récurrence (médiane de survie sans récurrence (critère de jugement principal) de 20,4 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe pembrolizumab) chez les patients atteints d'un mélanome cutané de stade III, après résection complète.
- ▶ KEYTRUDA est un traitement adjuvant du mélanome cutané avec atteinte ganglionnaire à visée curative et de première 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 dans cette indication.

Indications préexistantes*

KEYTRUDA a également l'AMM en association ou en monothérapie, en fonction des indications, dans le traitement du mélanome avancé, du cancer bronchique non à petites cellules, du lymphome de Hodgkin, du carcinome urothélial et du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (pour plus de précisions, cf. AMM).

Stratégie thérapeutique

- Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence, les recommandations françaises de la SFD 2016 et européennes de l'ESMO 2015 préconisaient les points suivants :
 - évaluer les patients avec un mélanome de stade III réséqué pour administrer l'interféron en traitement adjuvant.
 - les patients avec un envahissement ganglionnaire régional microscopique et/ou une lésion primaire ulcérée constituent ceux qui sont le plus susceptible de bénéficier de ce traitement.
 - encourager la participation à des essais cliniques pour les patients avec un mélanome de stade IIIB ou plus.
- Selon les recommandations de la société française de dermatologie (SFD), actualisées en novembre 2018, les patients atteints de stade III et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement adjuvant, autant par l'association dabrafenib/trametinib que par une immunothérapie (Grade A). En l'absence d'étude face à face entre ces deux stratégies, il n'y a pas d'argument permettant de recommander un traitement plutôt que l'autre.
- En cas de tumeur BRAF sauvage, les patients sont éligibles à une immunothérapie par anti PD-1. Il n'y a pas d'argument permettant de privilégier un anti PD-1 plutôt qu'un autre (nivolumab ou pembrolizumab).
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Au vu de la démonstration de la supériorité du pembrolizumab par rapport au placebo en termes de réduction de la récurrence ou du décès, KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant du mélanome cutané avec atteinte ganglionnaire à visée curative et de première intention, quel que soit le statut tumoral au regard de la mutation BRAF.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

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.

Données cliniques

- Une étude KEYNOTE-054 de phase III, randomisée, en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par pembrolizumab versus placebo après une résection complète d'un mélanome de stade III à haut risque. Un total de 1 019 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir pembrolizumab 200 mg toutes les trois semaines (n = 514) ou un placebo (n = 505) pendant un an ou jusqu'à la survenue d'une récurrence de la maladie ou une toxicité inacceptable.
Après une durée médiane de suivi de 16,0 mois, la médiane de survie sans récurrence « SSR » (critère de jugement principal) a été de 20,4 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe pembrolizumab. (HR= 0,57 IC98,4% : [0,43 ; 0,74] p<0,0001).
Compte-tenu de la démonstration de la supériorité du pembrolizumab versus placebo en termes de SSR lors de cette analyse intermédiaire, cette dernière a été considérée comme l'analyse finale de la SSR.
Chez les patients avec une tumeur exprimant le PD-L1 $\geq$ 1% (N=853 patients), l'analyse de la SSR a démontré un résultat en cohérence avec celui de la population totale en faveur du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (HR=0,54 ; IC95% : [0,42 ; 0,69], p<0,0001).
- L'EMA n'a pas pris en compte les données du sous-groupe PD-L1 $\geq$ 1% et a accordé l'AMM à l'ensemble de la population de l'étude indépendamment du taux PD-L1.
- En termes de tolérance, les principaux événements indésirables liés au traitement rapportés sous pembrolizumab par rapport au placebo ont été : une diarrhée (18,5% vs 16,3%), une hypothyroïdie (14% vs 3%), des arthralgies (10% vs 9%).

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KEYTRUDA est important.
- KEYTRUDA apporte comme OPDIVO une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique dans cette indication.
- 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 26 juin 2019 (CT-17558)
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 »