

Décision n°2023.0077/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 février 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité KEYTRUDA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA reçue le 22 décembre 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 5 janvier 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 23 janvier 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 janvier 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1^{er} février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA, dans l'indication « - en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète, - en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare (pour la population adolescente de 12 ans et plus) et invalidante. Selon la European Cancer Information System, il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européenne. En France, le nombre de cas est d'environ 102 pour cette population en 2020. La survie dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : les survies relatives à 5 ans sont estimées à 88 % et 98 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastase.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament comble un besoin médical non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

du laboratoire MSD France

dans les indications suivantes

« - En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients (adultes et) adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète ;

- En monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml**Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023**

- **Maladie : Mélanome**
- **Adulte et adolescent âgé de 12 ans et plus**
- **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :

- En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète,
- En monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	7
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	7
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	7
4.2	Existence de traitements appropriés	8
4.3	Mise en œuvre du traitement	11
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	11
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.	Conclusions de la Commission	16
6.	Recommandation de la Commission	16
7.	Informations administratives et réglementaires	17
8.	Annexe	18

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du KEYTRUDA, solution à diluer pour perfusion (pembrolizumab) dans les indications :

- En monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète ;
- En monothérapie, dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu une extension de l'indication de son AMM (centralisée) en date du 22 juin 2022 :

- En monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète ;
- En monothérapie, dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Un avis favorable au remboursement de cette spécialité sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM a été rendue par la Commission de la Transparence le 7 décembre 2022¹.

Pour rappel, dans le contexte du mélanome, la CT avait déjà évalué KEYTRUDA :

- Dans le traitement de 1ère ligne du mélanome de stade avancé non résécable chez l'adulte le 16 mars 2016 chez l'adulte et avait accordé un SMR important et une ASMR de niveau IV ;
- Réévaluation le 3 mai 2017 dans l'indication de la 1e ligne de traitement du mélanome avancé et n'avait pas accordé de changement ;
- Dans le cadre d'une extension d'indication pour le traitement du mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire ayant bénéficié d'une résection complète chez l'adulte le 26 juin 2019 et avait accordé un SMR important et une ASMR de niveau III.

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas fait l'objet d'ATU nominative ou de cohorte dans les indications concernées par cette demande.

2. Indications

➔ Indications concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

« KEYTRUDA :

- En monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète,
- En monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

¹ HAS. Avis de la CT du 07 décembre 2022, disponible sur : [extension://elhekieabhbkmcefcobjddigcaadp/https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19932_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19932.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19932_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19932.pdf)

➔ **Autre(s) indication(s) ayant l'AMM non concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce**

Mélanome

AMM initiale du 17/07/2015 modifiée le 22/06/2022

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ».

AMM du 12/12/2018 modifiée le 22/06/2022

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1) ».

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

AMM du 27/01/2017

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ³ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ».

AMM du 04/09/2018

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK ».

AMM du 11/03/2019

« KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde ».

AMM du 29/07/2016

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA ».

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

AMM du 02/05/2017 modifiée le 09/03/2021

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire 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 ».

Carcinome urothélial

AMM du 24/08/2017

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1) ».

AMM du 24/08/2017 modifiée le 06/07/2018

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1) ».

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

AMM du 14/11/2019

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ».

AMM du 04/09/2018

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1) ».

Carcinome à cellules rénales (CCR)

AMM du 26/08/2019

« KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1) ».

AMM du 15/11/2021

« KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1) ».

AMM du 24/01/2022

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1) ».

Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)

Cancer colorectal

AMM du 21/01/2021 et AMM du 25/04/2022

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants :

traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ;

traitement d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association ».

Cancers non-colorectaux

AMM du 25/04/2022

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

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 ».

Cancer de l'œsophage

AMM du 24/06/2021

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (voir rubrique 5.1) ».

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

AMM du 19/10/2021

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (voir rubrique 5.1) ».

AMM du 19/05/2022

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1) ».

Cancer de l'endomètre (CE)

AMM du 15/11/2021

« KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un 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 du col de l'utérus

AMM du 25/04/2022

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ».

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

[...]

Posologie

La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC ou chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le mélanome cutané représente la 6^{ème} cause de cancer chez la femme et la 8^{ème} chez l'homme parmi les tumeurs solides. Actuellement, autour de 15 500 nouveaux cas sont diagnostiqués en France chaque année et environ 1 900 malades en décèdent². La survie nette standardisée du mélanome à 5 ans est de 93 %³. Elle dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : les survies relatives à 5 ans sont estimées à 88 % et 98 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastase⁴.

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation². Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevé en France. Ainsi, entre 1990 et 2018, l'incidence du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 4 % chez l'homme et de 2,7% chez la femme.

² Defossez, G., et al., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides - Synthèse. 2019, Institut National du Cancer (INCa)

³ Guizard AV, Woronoff AS, Plouvier S, Hammas K, Lecoivre C et al. Mélanome cutané. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, mars 2021, 12 p. Disponible à partir des URL : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/> et <https://www.santepubliquefrance.fr>

⁴ MAZEAU-WOYNAR, V. et CERF, N. Survie attendue des patients atteints de cancers en France: état des lieux. Paris: Institut national du cancer, 2010.

Sur cette même période, le taux de mortalité a légèrement augmenté chez l'homme (+0,9% en moyenne chaque année) alors qu'elle est stable chez la femme².

Le mélanome est une tumeur rare chez l'enfant et même l'adolescent. Le taux d'incidence aux États-Unis est d'environ 5 cas par million d'habitants chez le moins de 18 ans⁵. Selon la European Cancer Information System⁶, il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européenne. En France, le nombre de cas est d'environ 102 pour cette population en 2020.

Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable. Lors de la prise en charge de la tumeur primitive, le principal facteur pronostic indépendant est l'épaisseur maximale de la tumeur (grade de Breslow). L'arrivée de nouvelles molécules et notamment de thérapies ciblées (anti-BRAF) et d'immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) a modifié le paysage thérapeutique en phase métastatique.

L'un des défis importants dans cette maladie est de pouvoir identifier un traitement permettant de retarder, voire éviter le passage d'une forme locale à une forme régionale, voire généralisée. Dans cette optique, la mise à disposition des patients d'un traitement efficace et tolérable en situation adjuvante est particulièrement importante.

Selon la classification TNM de la 8^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁷ inclus en annexe, les stades I et II font référence aux formes localisées de mélanome et se distinguent l'une de l'autre selon les facteurs pronostiques présents (épaisseur tumorale ou indice de Breslow, présence ou non d'une ulcération tumorale). Le mélanome est considéré de « stade III » en cas d'envahissement ganglionnaire et de « stade IV » en cas d'atteinte métastatique viscérale.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare (pour la population adolescente de 12 ans et plus) et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement,

En stade II B et II C, le traitement est purement chirurgical. La prise en charge thérapeutique du mélanome aux stades localisés est à visée curative. Elle repose en 1^{ère} intention sur une chirurgie d'exérèse de la tumeur⁸.

La technique du ganglion sentinelle est une option dans les mélanomes localisés. Elle permet une stadification des mélanomes et constitue un marqueur pronostique indépendant. Cependant, cette procédure n'ayant pas démontré de bénéfice en survie globale ne peut être considérée comme un standard thérapeutique curatif.

⁵ Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. J Pediatr Surg. 2013 Nov;48(11):2207-13. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.06.002. PMID: 24210187.

⁶ European Cancer Information System, Series of Cancer Factsheets in EU-27 countries, European Union, 2021

⁷ Gershenwald, J.E., et al., Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin, 2017. 67(6): p. 472-492

⁸ Michielin, O., et al., Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol, 2019. 30(12): p. 1884-1901

Considérant les développements les plus récents en thérapie adjuvante, l'interféron alpha, le seul médicament ayant eu une AMM, ne peut plus être proposé en routine comme traitement adjuvant en raison des incertitudes sur son bénéfice liée à l'absence d'indication claire de la dose spécifique ou de la durée du traitement et d'une toxicité importante⁸. Son utilisation peut être limitée pour des cas particuliers comme un mélanome primitif ulcéré de stade IIC et lorsque les nouveaux médicaments autorisés ne sont pas accessibles.

Une radiothérapie locorégionale adjuvante peut être considérée pour certains cas particuliers.

Les recommandations américaines du NCCN, dans sa dernière version actualisée (2022) propose un traitement adjuvant médicamenteux de pembrolizumab chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant eu une résection complète⁹.

En stade III A, B ou C, après curage ganglionnaire curatif, plusieurs traitements ont déjà une AMM chez l'adulte : des inhibiteurs de check point immunitaires (pembrolizumab et nivolumab) et des thérapies ciblées (association anti BRAF et anti MEK) pour les malades présentant une mutation de BRAF en position V600E ou K (dabrafenib et trametinib, vemurafenib et cobimetinib, encorafenib et binimetinib). L'interféron alpha a une AMM ancienne mais n'est plus recommandé ni utilisé actuellement.

Les recommandations américaines du NCCN, dans sa dernière version actualisée (2022) propose chez les patients atteints d'un mélanome de stade III ayant eu une résection complète un traitement adjuvant médicamenteux de nivolumab ou pembrolizumab. Le dabrafenib/trametinib est proposé dans cette situation clinique lorsque le patient présente une mutation activatrice de BRAF V600.

En stade IV, le traitement est en partie conditionné par le statut mutationnel de BRAF. En cas de mutation activatrice, et surtout s'il s'agit d'un mélanome d'évolution rapide, l'association d'un anti BRAF et d'un anti MEK est privilégiée. L'utilisation d'une association nivolumab et ipilimumab peut être une option thérapeutique. En cas d'absence de mutation activatrice, seuls les inhibiteurs de checkpoint ont une place, soit en monothérapie avec pembrolizumab ou nivolumab soit une bithérapie par nivolumab et ipilimumab.

Les recommandations américaines du NCCN, dans sa dernière version actualisée (2022) propose chez les patients atteints d'un mélanome avancé, non résécable ou métastatique, un traitement systémique de nivolumab ou pembrolizumab de préférence.

Recommandations spécifiques à la pédiatrie¹⁰

Compte-tenu de la rareté du mélanome en pédiatrie et de la complexité de sa prise en charge, il n'existe actuellement aucun standard de traitement. La prise en charge des patients pédiatriques suit généralement les mêmes principes que celle des patients adultes. Selon les recommandations européennes du groupe EXPeRT publiées en 2021, la prise en charge des patients pédiatriques doit être discutée en équipe pluridisciplinaire incluant à la fois des onco-pédiatres et des spécialistes du mélanome de l'adulte.

⁹ Swetter, S.M., et al., NCCN clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) – Melanoma: Cutaneous – Version 2.2022. 2022

¹⁰ Ferrari, A., et al., Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*, 2021. 68 Suppl 4: p. e28992

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en monothérapie chez :

- Les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète ;
- Les patients adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

4.2.2.1 Médicaments

Chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un stade IIB/IIC il n'y a pas de comparateur médicamenteux.

Chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un stade III et stade IV, la spécialité OPDUALAG (nivolumab + relatlimab), qui dispose d'une AMM octroyée le 15 septembre 2022 par la Commission Européenne en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 % est un comparateur cliniquement pertinent dans une sous-population de l'indication. Néanmoins, la Commission souligne que OPDUALAG n'est pas disponible en France à la date de la présente évaluation. À ce jour, il n'y a pas de comparateur médicamenteux dans cette indication.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'y a pas de comparateur non médicamenteux dans cette situation clinique.

➔ Conclusion

Dans l'indication revendiquée, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à KEYTRUDA (pembrolizumab).

4.2.3 Traitements appropriés

En l'absence de comparateur cliniquement pertinent à KEYTRUDA dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB/IIC ayant eu une résection complète, il n'existe aucun traitement approprié dans l'indication revendiquée.

En l'absence de comparateur cliniquement pertinent à KEYTRUDA dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III ayant eu une résection complète ou d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), il n'existe aucun traitement approprié dans l'indication revendiquée.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans les indications faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Le mélanome est une maladie grave car si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable^{11,12}.

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Sans objet

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Mélanome de stade IIB à IIC après une résection complète chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus :

L'efficacité et la tolérance de KEYTRUDA en monothérapie comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB à IIC ayant eu une résection complète ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-716, de phase III, randomisée conduite en double aveugle versus placebo.

Les résultats présentés sont issus :

– pour le critère principal, la survie sans récurrence (SSR), de la 1^{ère} analyse intermédiaire (AI) avec une date de gel de base au 4 décembre 2020, correspondant à un suivi médian de 14,3 mois [min-max : 1,0 - 26,4], ainsi que de la 2^{ème} AI (gel de la base au 21 juin 2021, soit une durée médiane de suivi de 20,5 mois [min-max : 4,6 – 32,7]) et 3^{ème} AI (gel de la base au 04 janvier 2022, soit une durée médiane de suivi de 26,9 mois [min-max : 4,6 – 39,2]),

¹¹ Wolchok, J.D., et al., CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. Journal of Clinical Oncology, 2021. 39(Suppl. 15): p. 9506-9506.

¹² Robert, C., et al., Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol, 2019. 20(9): p. 1239-1251.

– pour le critère secondaire hiérarchisé, la survie sans métastases à distance (SSMD), de la 3ème analyse intermédiaire avec une date de gel de base au 04 janvier 2022, soit une durée médiane de suivi de 26,9 mois [min-max : 4,6 – 39,2].

La procédure d'analyse hiérarchisée avec contrôle du risque alpha a permis de montrer que KEYTRUDA en monothérapie apporte un bénéfice statistiquement significatif chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB à IIC ayant eu une résection complète :

Lors de la 1ère analyse intermédiaire avec un suivi médian de 14,3 mois, la supériorité du pembrolizumab a été établie versus le placebo sur le critère principal, survie sans récurrence avec un HR=0,65 (IC95% : [0,46 ; 0,92], p=0,0066). Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale sur ce critère.

La répartition par type d'événements suggère que le bénéfice est essentiellement porté par la diminution du risque de métastases à distance (4,7% vs 7,8%).

La médiane de survie sans récurrence n'a été atteinte dans aucun des deux groupes lors des deux analyses intermédiaires réalisées.

Une supériorité du pembrolizumab sur le placebo a été démontrée sur la survie sans métastase à distance, critère secondaire hiérarchisé (durée médiane de suivi de 26,9 mois), avec un HR de 0,64 [0,47-0,88]. Il a été recensé 63 (12,9%) événements dans le groupe pembrolizumab et 95 (19,4%) dans le groupe placebo.

Les données de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) ne sont pas disponibles (immaturité des données).

Compte-tenu de la similarité du mélanome chez les patients adultes et adolescents, du profil pharmacologique considéré comme comparable entre les patients adultes et les adolescents (KEYNOTE 051), une prise en charge identique et les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716 ayant inclus 2 adolescents, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus.

Mélanome de stade III après résection complète et mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adolescents âgés de 12 ans :

Compte-tenu des caractéristiques histopathologiques et biologiques communes du mélanome de l'adolescent et de l'adulte et d'une prise en charge similaire du mélanome entre les adolescents et les adultes, les résultats d'efficacité des études KEYNOTE-054 et KEYNOTE-006 ont été être extrapolés aux adolescents ≥ 12 ans selon les recommandations européennes relatives à l'utilisation de l'extrapolation dans le développement des médicaments en pédiatrie publiées en 2018.

Par ailleurs, les résultats de l'étude KEYNOTE-051 ont montré chez des patients pédiatriques atteints de différents types de tumeurs un profil de tolérance cohérent avec celui observé pour le pembrolizumab en monothérapie dans la population adulte.

Par ailleurs, le laboratoire s'est engagé à ajouter une nouvelle cohorte de patients adolescents à la KEYNOTE-51 dont l'objectif est de collecter des données d'efficacité et de tolérance à long terme chez les patients adolescents atteints de mélanome à un stade adjuvant et à un stade avancé.

Les résultats pour le stade III résécable reposent sur l'extrapolation des données de KEYNOTE-054 chez l'adulte déjà évaluée en commission en date du 26 Juin 2019. Les données, immatures à l'époque, ne permettaient pas de conclure en termes de survie sans métastase à distance (1er critère secondaire hiérarchisé) et survie globale (2nd critère secondaire hiérarchisé et cliniquement pertinent). Néanmoins, on estime que les résultats de survie globale ne pourront être obtenus qu'à partir de 2026

et la survie sans récurrence de la maladie pourrait être acceptable dans le cadre d'un traitement adjuvant d'un mélanome résectionnel non métastatique.

Les résultats pour l'évaluation du stade avancé (stade IV ou III non résectionnel) reposent sur un faisceau d'arguments basés essentiellement sur l'extrapolation des données des études KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 et KEYNOTE-006.

Néanmoins, il apparaît que ceux-ci restent à discuter du fait :

- d'un argumentaire basé sur un critère de jugement (le taux de réponse objectif) non cliniquement pertinent pour KEYNOTE-001.
- du caractère obsolète des comparateurs pour KEYNOTE-002 du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique (chimiothérapies reléguées en dernière ligne de traitement et antécédents médicamenteux ne reflétant pas le standard de prise en charge actuel).
- dose évaluée hors AMM et qui ne correspond pas à celle de la présente étude (10mg/kg au lieu de 2mg/kg) pour l'étude KEYNOTE-006.

Compte tenu des données incomplètes, KEYTRUDA (pembrolizumab) n'apporte pas de réponse claire en l'état actuel pour les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé de stade IV et pour le stade III non résectionnel.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbidité. Aucun impact supplémentaire sur la mortalité ou la qualité de vie n'a été en revanche démontré à ce jour.

4.5.2.2 Tolérance

Mélanome de stade IIB à IIC après une résection complète chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus :

Les événements indésirables de grades 3-5 (28,4% vs 20%), ayant conduit à l'interruption du traitement (17,2% vs 4,5%) et les EIIP (37,7% vs 9,3%) ont été plus fréquents dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo dans l'étude KEYNOTE-716.

Le profil de tolérance (nature, fréquence et sévérité des EI) du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-716, était cohérent avec le profil connu du pembrolizumab en monothérapie et administré en traitement adjuvant. Aucun signal de tolérance nouveau ou inattendu n'a été identifié pour le pembrolizumab au cours de cette étude.

Mélanome de stade III après résection complète et mélanome avancé (non résectionnel ou métastatique) chez les adolescents âgés de 12 ans :

Les résultats de l'étude KEYNOTE-051 ont montré chez des patients pédiatriques atteints de différents types de tumeurs un profil de tolérance cohérent avec celui observé pour le pembrolizumab en monothérapie dans la population adulte.

4.5.2.3 Qualité de vie

Mélanome de stade IIB à IIC après une résection complète chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus :

Dans l'étude KEYNOTE-716, la qualité de vie a fait partie des critères exploratoire et aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

Mélanome de stade III après résection complète et mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adolescents âgés de 12 ans :

Compte tenu des données, aucun impact supplémentaire sur la qualité de vie n'a été démontré à ce jour.

4.5.3 Plan de développement

Il existe de nombreuses études évaluant KEYTRUDA, seul ou en association à un autre traitement, en cours dans différents organes. Seules les études faisant actuellement l'objet d'une évaluation par l'EMA sont renseignées ci-dessous. Aucun nouveau dosage, aucune autre forme ou présentation du KEYTRUDA n'est attendue.

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

Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Mélanome (Étude d'efficacité post-autorisation (PAES))		
KEYNOTE-716	Caractériser l'efficacité du pembrolizumab en traitement adjuvant des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, le titulaire d'AMM doit soumettre l'analyse finale prévue au protocole de la DMFS et l'analyse intermédiaire de l'OS pour l'étude KN716 : étude clinique de phase III portant sur le pembrolizumab (MK-3475) chez des sujets ayant eu une résection complète d'un mélanome de stade II à haut risque - Rapport d'étude clinique	2ème trimestre 2023 4ème trimestre 2028

Études en vie réelle

Aucun registre à l'échelle nationale n'a été identifié à ce jour dans la pathologie.

Néanmoins, 2 cohortes spécifiques à la pathologie peuvent être documentées :

- [Le RIC-Mel](#) ou Réseau pour la recherche et l'Investigation Clinique sur le Mélanome est une cohorte nationale de patients atteints de mélanome. 27 251 patients y étaient inclus au 12 octobre 2020.
- [EUMelaReg](#) ou European Melanoma Registry : cohorte européenne de patients atteints de mélanome.

4.5.3.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du poumon		
KEYNOTE-091	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab versus placebo for patients with early-stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy.	En cours d'évaluation par l'EMA

4.5.4 Conclusion

Considérant :

- La démonstration dans une étude randomisée versus placebo d'une supériorité du pembrolizumab sur le critère principal, survie sans récurrence avec un HR=0,65 (IC95% : [0,46 ; 0,92], p=0,0066) et sur le critère de jugement secondaire, survie sans métastases à distance (HR=0,64 (IC95% : [0,47 ; 0,88]), p=0,00292) pour les stades IIB/IIC (population ≥12 ans) ;
- Pour les stades IIB/IIC, la prise en charge est considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent, les données d'efficacité de l'adulte sont acceptées et extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus ;
- Les résultats pour le stade III résectable et mélanome avancé qui reposent sur l'extrapolation des données de KEYNOTE-054 et KEYNOTE-006 chez l'adulte.

Et malgré :

- L'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'immaturation des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé) ;
- Les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716 n'ont inclus que 2 adolescents ;
- Le caractère au mieux exploratoire des données de qualité de vie.

Critères présumant le caractère innovant

☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert

Au regard des critères satisfaits, KEYTRUDA (pembrolizumab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare (pour la population adolescente de 12 ans et plus) et invalidante notamment chez la population adolescente. Selon la European Cancer Information System , il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européen. En France, le nombre de cas est d'environ 102 pour cette population en 2020.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. En effet il n'y a aucun comparateur cliniquement pertinent dans l'indication.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié.
- ➔ KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament comble un besoin médical non couvert.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication :

- En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète ;
- En monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 23/01/2023 Date d'examen et d'adoption : 01/02/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure d'octroi) : 22/06/2022 : EI en monothérapie, dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 22/06/2022 : EI en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète. Spécificités : PGR et Suivi national de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance	Liste (I, II, stupéfiants) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L (anticancéreux et immunomodulateurs) L01 (anticancéreux) L01F (anticorps monoclonaux et anticorps-médicament conjugués) L01FF (inhibiteurs de PD-1/PDL-1) L01FF02 (pembrolizumab)

8. Annexe

Stades du mélanome selon la 8ème édition de la classification de l'AJCC⁷

Stade global	Stades pathologiques TNM		
	Catégorie T	Catégorie N	Catégorie M
Stade 0	Tis (mélanome in situ)	N0	M0
Stade IA	T1a (<0,8 mm sans ulcération)	N0	M0
	T1b (<0,8 mm avec ulcération)	N0	M0
Stade IB	T2a (>1,0-2,0 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIA	T2b (>1,0-2,0 mm avec ulcération)	N0	M0
	T3a (>2,0-4,0 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIB	T3b (>2,0-4,0 mm avec ulcération)	N0	M0
	T4a (>4,0 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIC	T4b (>4,0 mm avec ulcération)	N0	M0
Stade IIIA	T1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stade IIIB	T0 (absence d'évidence de tumeur primitive)	N1b, N1c	M0
	T1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1, N2a, N2b	M0
Stade IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
	T1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
	T3b, T4a	N1, N2, N3	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IIID	T4b	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

a : sans ulcération; b,: ulcération ; TNM : Tumor ; N : Node ; M : Metastases.

Couleur bleue : correspond à l'indication faisant l'objet de ce dossier : « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant eu une complète résection »

Couleur verte : correspond à l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète » Avis de la CT du 26/06/2019, SMR important et ASMR III.

Couleur orange : correspond à l'indication « monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) » Avis de la CT du 03/05/2017, SMR important et ASMR IV.

Source : Tableaux 2 et 6 de la publication de Gershenwald et al, 2017.

KEYTRUDA 25 mg/ml, 1er février 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr