
KEYTRUDA (pembrolizumab)

Accès précoce

KEYTRUDA, (pembrolizumab)

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 ou d'un **mélanome avancé** (non résécable ou métastatique).

Résumé du rapport final

Sur les patients inclus du 28 février 2023 au 4 juillet 2023

Date du gel de base : 1^{er} août 2023

1- Introduction

Le 23 février 2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM pour le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 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 ou d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation précoce a commencé le 28 février 2023 et a pris fin le 4 juillet 2023 suite à la publication dans le Journal Officiel de la prise en charge dans le droit commun.

2- Données recueillies

Dans ce rapport, les données présentées sont relatives à la période totale du programme, soit du 28 février 2023 au 4 juillet 2023.

Les analyses sont basées sur les données de patients ayant un formulaire de demande d'accès au traitement dûment complété et validé (signé à la fois par le médecin et le pharmacien).

a. Caractéristiques des patients

Suivi des patients

Sur la période du 28 février 2023 au 4 juillet 2023, 307 demandes d'accès au KEYTRUDA (pembrolizumab), ont été reçues dont 262 approuvées.

Sur les 45 patients dont la demande n'était pas approuvée, 41 (90,2%) patients n'avaient pas de formulaire de demande d'accès doublement signés par le prescripteur et le pharmacien comme exigé par la HAS, et 4 (9,8%) patients avaient un formulaire de demande d'accès au traitement incomplet.

Afin d'assurer la collecte de données la plus complète, des relances régulières étaient effectuées.

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales des patients et de la maladie porte sur un total de 262 patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été autorisée.

Au total :

- 144 sont des hommes (55,0%) et 118 sont des femmes (45,0%).
- L'âge médian était de 67 ans variant de 15 à 90 ans (intervalle interquartile (IQR) de 56 à 76 ans).
- Un seul patient adolescent âgé de 15 ans a été inclus.

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 262 patients :

- La durée médiane entre la date de premier diagnostic du mélanome et la date d'accès au traitement était de 2,4 mois (IQR : 1,5 – 3,5 mois) chez les 259 patients nouvellement diagnostiqués et était de 4,0 mois (IQR : 3,3 – 171,8 mois) chez les 3 autres patients avec récurrence ;
- Depuis la mise à disposition de KEYTRUDA, dans le cadre de cette autorisation précoce, le 28 février 2023, un mélanome a été diagnostiqué chez 125 patients et la durée médiane entre la date de diagnostic et la date d'accès au traitement était alors de 1,7 mois (IQR : 1,2 – 2,3 mois) ;
- 261 patients ont été diagnostiqués d'un mélanome de stade IIB, IIC après résection complète, et 1 patient était atteint d'un mélanome de stade IIIA après résection complète ;
- Le score de performance ECOG était de 0 pour 228 patients (87,0%), de 1 pour 32 patients (12,2%), égal à 2 pour 2 patients (0,8%) ;
- Le statut BRAF (Protéine B-Raf sérine/thréonine kinase B-Raf) a été exploré chez 130 patients (49,6%) et une mutation du gène BRAF a été identifiée chez 42 patients (32,3%) ;

Sur les 262 patients, 257 étaient diagnostiqués d'un mélanome de stade IIB, IIC dont :

- 84 patients (32,7%) présentaient un stade T3b, 67 patients (26,1%) présentaient un stade T4a et 106 patients (41,2%) présentaient un stade T4b, selon la 8ème édition de l'AJCC.
- L'indice de Breslow a montré une profondeur de tumeur > 4 mm chez 173 patients (67,3%) et une profondeur de 2 à 4 mm chez 84 patients (32,7%).
- Une ulcération était présente chez 190 patients (73,9%).

Caractéristiques des prescripteurs

Parmi les 108 prescripteurs ayant participé au programme exerçant dans 72 centres hospitaliers français, étaient majoritairement des médecins oncologue 36,1% (N=39) et des onco-dermatologues 34,3% (N=37).

Leur lieu d'exercice, issu de la base de données gouvernementale¹ et classant les centres en fonction de leur numéro FINESS, était réparti comme suit :

- 38,9% dans des Centres Hospitaliers Régionaux ;
- 29,2% dans des Centres Hospitaliers ;
- 16,7% dans des établissements de Soins de Courte Durée ;
- 12,5% dans des Centres de Lutte contre le Cancer ;

Les régions de France les plus représentées, en nombre de centres dans cet accès précoce, étaient l'Ile-de-France (11 centres), Auvergne-Rhône-Alpes (9 centres), et l'Occitanie (8 centres). Les hôpitaux étaient moins représentés à La Martinique et en Corse, avec respectivement, un seul centre participant.

b. Conditions de prescription du médicament

Parmi les 262 patients pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été acceptée, 8 patients n'ont pas initié le traitement comme rapporté sur la plateforme de saisie des données. Aucune information n'est disponible quant à la raison pour laquelle ils n'ont finalement pas été traités. Conformément aux recommandations de la HAS, l'analyse réalisée porte ainsi sur 254 patients.

Tous ces patients étaient des adultes (253, soit 99,6 %), à l'exception d'un adolescent. Parmi les 253 adultes, 153 (60,2 %) devaient recevoir KEYTRUDA à une posologie de 400 mg toutes les 6 semaines et 100 patients (39,4 %) devaient recevoir KEYTRUDA à une posologie de 200 mg, toutes les 3 semaines. Le patient adolescent devait recevoir KEYTRUDA à une posologie 2 mg/kg (soit 110mg/55kg), toutes les 3 semaines.

Traitements antérieurs injectables (systémiques)

Parmi tous les patients inclus, un seul avait déjà reçu un traitement par inhibiteur de la PD-(L)1 (nivolumab) pour un précédent mélanome de stade IV alors déclaré en rémission, 6 ans et 8 mois avant la date de sa demande d'accès au traitement.

Arrêt définitif du traitement

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 arrêts définitifs du traitement dus à la survenue d'un effet indésirable lié au traitement ont été rapportés dans les fiches d'arrêt de traitement (décrits dans la rubrique « Données nationales de pharmacovigilance » de ce rapport). Ces deux patients adultes recevaient KEYTRUDA à une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines.

¹ Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

Au total, sur les 262 patients inclus :

- 8 patients n'ont jamais initié KEYTRUDA,
- 2 patients ont définitivement arrêté KEYTRUDA,
- 2 patients ont poursuivi le traitement à la fin de la collecte de données,
- Aucune information n'est disponible sur la poursuite ou l'arrêt du traitement pour les 250 autres patients.

c. Données nationales de pharmacovigilance

Les cas présentés dans cette section sont les cas reçus directement par MSD France dans le cadre de cet accès précoce, ainsi que par Eudravigilance pour lesquels il était clairement identifié que les patients étaient inclus dans l'accès précoce. Il n'est donc pas possible de comparer les événements indésirables présentés ici avec ceux présentés dans la rubrique précédente « Arrêts de traitement », où seuls les événements indésirables rapportés via les fiches d'arrêt de traitement sont présentés.

Au cours de la période entre le 02 mars 2023 et le 31 juillet 2023, MSD France n'a reçu aucun cas de pharmacovigilance.

Après le 31 juillet 2023, 2 cas graves liés au traitement téléchargés d'EudraVigilance ont été confirmés comme étant des cas de l'accès précoce : un cas de myocardite à médiation immunitaire susceptible de mettre la vie en danger et un cas de granulome pulmonaire.

3- Conclusion

Le présent rapport fournit les résultats finaux de la collecte de données associée à l'accès précoce de KEYTRUDA, pour le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mélanome de stade IIB, IIC et ayant subi une résection complète, et pour le traitement des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mélanome de stade III et ayant subi une résection complète ou présentant un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

KEYTRUDA a été prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, au mode d'administration et aux contre-indications indiqués dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Ces données françaises représentent les premières preuves en situation réelle sur KEYTRUDA en monothérapie pour cette indication.

Au total, un accès précoce à KEYTRUDA a été accordé à 262 patients entre le 28 février 2023 et le 4 juillet 2023 dans 72 centres répartis sur l'ensemble du territoire français.

Les données collectées lors de l'accès précoce montrent que :

- L'âge médian des patients inclus est supérieur à 60 ans (67,0 ans),
- La majorité des patients sont des hommes (55%),
- Environ 99% des patients sont ECOG 0-1 ; 99,6% sont traités pour un mélanome de stade IIB/IIC avec une proportion plus élevée de stade IIB (58,8%),
- Un seul patient adolescent a été inclus dans l'accès précoce.

Au regard des conditions d'utilisation, la majorité des patients ont été exposés à KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines (60,2%) et seulement 1 patient a reçu un inhibiteur de PD-(L)1 comme traitement systémique antérieur pour un mélanome de stade IV.

Il a été rapporté dans les fiches que 2 patients ont arrêté définitivement le traitement en raison de la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement.

Il y a eu deux cas graves de pharmacovigilance liés au traitement : un cas de myocardite à médiation immunitaire susceptible de mettre la vie en danger et un cas de granulome pulmonaire.

Finalement, les caractéristiques des patients de cet accès précoce sont cohérentes avec celles de l'essai clinique international KEYNOTE-716. Le bon maillage territorial des centres sur le territoire national et la diversité des catégories des centres renforcent la fiabilité des résultats. Les résultats finaux de cet accès précoce ne sont pas de nature à modifier les conclusions rendues par la Commission de la Transparence dans son avis du 7 décembre 2022.