

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

Date d'examen par la Commission : 12 juin 2019

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

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

KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« KEYTRUDA est indiqué 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 favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) 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, - l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de KEYTRUDA par rapport au placebo sur ce critère de jugement, - le profil de toxicité du pembrolizumab (EI de grades ≥ 3 : 31% dans le groupe pembrolizumab et de 19,1% dans le groupe placebo), - le besoin médical important dans ce contexte compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron), KEYTRUDA apporte comme OPDIVO une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.
ISP	KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place 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. 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) 29/07/2016 : extension d'indication (EI) dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure 27/01/2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK 02/05/2017 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. 24/08/2017 : EI 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. 24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI 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 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018). 04/09/2018 : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. 04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) 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 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 12/06/2019). 12/12/2018 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (indication à évaluer). PGR européen										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I 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										
Classification ATC	2018 <table border="0"> <tr> <td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr> <tr> <td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr> <tr> <td>L01XC18</td><td>pembrolizumab</td></tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC18	pembrolizumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Agents antinéoplasiques										
L01X	Autres agents antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC18	pembrolizumab										

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collectivités de KEYTRUDA dans l'extension d'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.

A noter que l'ANSM a octroyé en juillet 2018 une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la spécialité à base de pembrolizumab (KEYTRUDA) « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III, après résection complète ». Le Collège de la HAS a estimé, le 5 septembre 2018, que la spécialité KEYTRUDA pouvait faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication de cette RTU si le prescripteur estime qu'elle est indispensable pour la prise en charge de ces patients.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.

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

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

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC 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.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

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.

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 .

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) 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. »

04 POSOLOGIE

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

Dans le traitement adjuvant du mélanome, KEYTRUDA doit être administré jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an. »

05 BESOIN MEDICAL

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Le taux de survie à 5 ans passe de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résectables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)¹.

La maladie est principalement diagnostiquée précocement (84% des patients sont diagnostiqués au stade I, 9% au stade II/III et 4% au stade IV)². La gravité de ce cancer relève de son évolution et de son potentiel métastatique^{3, 4}. Le mélanome cutané est d'autant plus grave (c'est-à-dire plus à risque d'engendrer des métastases) que son épaisseur est élevée (indice de Breslow), et qu'il est nodulaire ou ulcéré. Il peut disséminer par voie lymphatique entraînant une atteinte macroscopique ou microscopique ganglionnaire, ou par voie sanguine, entraînant des métastases à distance.

Le but d'un traitement adjuvant est d'éradiquer la maladie résiduelle non détectable, en complément de la chirurgie. A un stade régional, malgré l'exérèse chirurgicale et en l'absence d'un traitement adjuvant, le risque de récurrence du mélanome est élevé (taux de récurrence à 5 ans pour les stades IIIA, IIIB et IIIC de 37%, 68% et 89% respectivement)^{5, 6} et les récurrences surviennent le plus souvent à distance (métastases, dans environ 50% des cas)⁷.

L'IFN a été le seul traitement approuvé mais avec une efficacité limitée (HR de la survie sans récurrence versus observation = 0,86 ; IC_{99%} [0,81 ; 0,91] p< 0,00001)⁸ et une tolérance modeste.

Récemment, le nivolumab (AMM datant du 30/07/2018) a intégré l'arsenal thérapeutique dans le cadre de l'adjuvant pour toute tumeur indépendamment du statut BRAF ainsi que l'association dabrafenib/trametinib (AMM datant du 27/08/2018) dont l'indication est limitée à la tumeur avec mutation BRAF V 600. Le pembrolizumab a également bénéficié d'une RTU dans cette indication depuis 2018.

Ainsi, afin de prévenir les récurrences et le développement d'une maladie métastatique chez les patients à haut risque de récurrence, il persiste un besoin médical pour un traitement efficace et bien toléré dans le mélanome en complément de la chirurgie.

¹ Avis YERVOY du 19/11/2014

² National Cancer Institute. (2017). "Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin." From <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.

³ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Le-cancer-en-France-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>

⁴ <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoc/Detection-precoc-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>

⁵ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009;27(36):6199-206.

⁶ Roman, E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG and Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010;28(18): 3042-47.

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 2.2018. Janvier 2018. Disponible en ligne : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

⁸ Ives et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. European J Cancer 2017;82: 171-83

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique	Indication concernée	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunothérapie						
INTRONA (interféron alpha-2b) <i>MSD France</i>	Oui	Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.	14/12/2016 (RI)	Important	NA	Oui
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Oui	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète	5 décembre 2018	Important	Prenant en compte notamment : - la démonstration de la supériorité de nivolumab par rapport à un traitement actif (ipilimumab disposant d'une AMM, en adjuvant, aux Etats Unis) sur la réduction du risque de récurrence (HR= 0,65 ; IC97,56% [0,51 ; 0,83]), - de l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de nivolumab par rapport à ipilimumab sur ce critère de jugement, - de la moindre survenue d'événements indésirables graves avec nivolumab, dans un contexte où ipilimumab est connu pour un profil de toxicité moins favorable, - du besoin médical important	En cours

					compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron), la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.	
MEKINIST/TAFINLAR (dabrafenib, trametinib) <i>Novartis Pharma</i>	Non	MEKINIST (trametinib) en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600	6 février 2019	Important	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de l'association TAFINLAR/MEKINIST par rapport à un placebo sur la réduction du risque de récurrence (16,6 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe TAFINLAR/MEKINIST) chez les patients atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, après résection complète, - de l'immaturation des données de survie globale pour conclure sur un avantage de TAFINLAR/MEKINIST par rapport au placebo sur ce critère de jugement, - du profil de toxicité connu de cette association avec notamment l'observation de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) graves (3%), - le besoin médical important dans ce contexte	En cours

					compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron), comme OPDIVO, l'association TAFINLAR/MEKINIST apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).	
--	--	--	--	--	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique

NA : non applicable car inscription datant avant le décret de 1999 qui régit l'évaluation du SMR et l'ASMR.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'abstention thérapeutique

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA sont :

- en l'absence de mutation BRAF : INTRONA, OPDIVO et l'abstention thérapeutique,
- en présence de mutation BRAF : INTRONA, OPDIVO, MEKINIST/TAFINLAR et l'abstention thérapeutique.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune information n'a été fournie dans le dossier du laboratoire pour cette rubrique.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude pivot EORTC 1325-MG/ KEYNOTE 054. Cette étude a été mise en place en 2015 par MSD en collaboration avec l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

L'essai comprend deux parties avec :

- une première partie randomisée, en double-aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab par rapport au placebo,
- une deuxième partie en ouvert, évaluant le bénéfice du pembrolizumab après une récurrence sous pembrolizumab (re-traitement) ou placebo (cross-over).

Le libellé d'AMM de KEYTRUDA ne porte que sur la première partie de l'étude. Par conséquent, seuls les résultats de cette partie de l'étude sont présentés dans ce document.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté succinctement une méta-analyse en réseau (cf. autres données).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III KEYNOTE-054

Référence	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 study of the EORTC Melanoma Group (KEYNOTE-054; NCT02362594)
Type de l'étude	Étude clinique de supériorité multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant 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.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 ^{er} patient, 1 ^{ère} visite) : 22 juin 2015 Dernier patient, dernière visite : 14 novembre 2016 Date du gel de base : 2 octobre 2017 Etude toujours en cours pour l'analyse des critères secondaires hiérarchisés (voir plus bas)
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du pembrolizumab en monothérapie versus placebo, en traitement adjuvant du mélanome chez des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ayant subi une résection chirurgicale complète.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Les patients éligibles pour l'inclusion dans l'étude étaient :</u> - des adultes (hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus lors du consentement éclairé signé), - ayant bénéficié d'une résection complète d'un mélanome cutané de stade III, avec un diagnostic de mélanome confirmé par histologie de stade IIIA (métastases ganglionnaires > 1 mm), IIIB ou IIIC selon la classification de l'American Joint Committee Cancer (AJCC) de 2010 (le pourcentage de mélanome de stades IIIA pouvant être inclus dans l'étude était plafonné à 20%) - présentant des échantillons tumoraux disponibles pour l'évaluation du statut PD-

⁹ 14.Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378:2078.

	L1, - avec un statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1, - un intervalle entre la chirurgie et la première dose de traitement ≤ 13 semaines. - les patients traités par radiothérapie devaient avoir finalisé celle-ci au plus tard dans les 13 semaines après la chirurgie et avant le début du traitement. <u>Les principaux critères de non inclusion</u> étaient : - la présence de mélanome muqueux ou oculaire, - un mélanome évolutif avec récurrence locorégionale, métastase à distance de la maladie actuelle, - antécédent de traitement pour le mélanome excepté la chirurgie pour les lésions mélaniques primaires (les patients ayant préalablement reçu de l'interféron pour les mélanomes épais sans signes d'envahissement ganglionnaire étaient éligibles), - antécédent ou présence concomitante d'autre tumeur, à l'exception des patients avec un cancer de la peau non mélanique complètement résectionné, des patients avec un cancer in situ traité avec un succès et des patients sans maladie depuis 5 ans, - présence de maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des deux dernières années (c'est-à-dire, utilisation de corticoïdes, d'agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs), - diagnostic d'immunodéficience, traitement corticoïde systémique ou toute autre type de traitement immunosuppresseur dans les sept jours avant la première dose de traitement, - antécédent de VIH, hépatite B ou C active - antécédent de traitement par tout anticorps monoclonal anti-CTLA4 ou anti-PD-1/PD-L1/PD-L2.
Cadre et lieu de l'étude	134 centres d'étude ayant recruté des patients dans 23 pays. En France, 20 centres d'études ont randomisé 167 patients (16,4% des patients randomisés de l'étude) dont 161 ayant initié le traitement, situant la France au premier rang parmi l'ensemble des pays recruteurs..
Produits étudiés	Figure 1 : Etude Keynote 054 – Schéma de l'étude *Partie 2 : traitement après récurrence laissé au choix de l'investigateur. Note : Les lignes pleines correspondent à la phase principale de traitement. Les lignes hachurées correspondent à la phase de cross-over ou de retraitement Une deuxième partie de l'étude, réalisée en ouvert, évaluera le bénéfice du pembrolizumab après une récurrence sous pembrolizumab (re-traitement) ou placebo (cross-over). Les patients sélectionnés étaient randomisés dans la partie 1 selon un ratio 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement : - groupe pembrolizumab: les patients recevaient 200 mg de pembrolizumab en perfusion intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (à J1 de chaque cycle de 21 jours) - groupe placebo : les patients recevaient un placebo en perfusion IV toutes les 3 semaines (à J1 de chaque cycle de 21 jours). Dans les deux groupes, le traitement par pembrolizumab/placebo était poursuivi pour un

	total de 18 administrations (1 an) au maximum ou jusqu'à la survenue d'un des critères d'arrêt du traitement : récurrence de la maladie, apparition d'un événement indésirable [EI] non acceptable ou d'une maladie sous-jacente empêchant la poursuite de l'étude, décision de l'investigateur, retrait du consentement du patient, apparition d'une nouvelle tumeur, grossesse, non-observance du traitement ou pour des raisons administratives ou liées aux procédures de l'étude. Le premier scanner devait être réalisé au plus 6 semaines avant la randomisation, puis réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à récurrence. Pour les patients ayant arrêté le traitement avant toute récurrence, celui-ci devait être réalisé toutes les 12 semaines pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois les années 2 à 5, puis annuellement.
Critères de jugement principaux	Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence (SSR), définie par la période entre la date de randomisation et la date de la <u>première</u> récurrence (locale, ganglionnaire ou métastatique à distance) ou si décès (quelle qu'en soit la cause), quel que soit l'événement survenant le premier. La SSR était basée sur la date d'évaluation de la 1^{ère} récurrence ou du décès par l'investigateur local. Les patients toujours en vie et ceux n'ayant pas présenté de récurrence étaient censurés pour l'analyse de la SSR à la date de la dernière évaluation de la maladie. Tous les examens d'imagerie étaient réévalués par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle pour le traitement alloué pour évaluer la récurrence. La SSR était évaluée sur la population totale et pour le sous-groupe de patients avec une tumeur exprimant le PD-L1 ($\geq 1\%$) (co-critère de jugement principal).
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	La survie sans métastases à distance (SSMD) : définie par la durée entre la date de randomisation et la date de première métastase à distance ou la date du décès (quelle qu'en soit la cause) quel que soit l'événement survenant le premier. La SSMD était basée sur la date d'évaluation de la 1^{ère} métastase à distance ou la date du décès fournie par l'investigateur local. Les patients toujours en vie et ceux n'ayant pas présenté de récurrence à distance étaient censurés pour l'analyse de la SSMD à la date de la dernière évaluation de la maladie. La SSMD était évaluée pour la population totale et pour le sous-groupe de patients avec une tumeur exprimant le PD-L1 ($\geq 1\%$). La survie globale (SG) : définie par la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients toujours en vie étaient censurés à la date de la dernière visite ou du dernier contact. La SG était évaluée pour la population totale et pour le sous-groupe de patients avec une tumeur exprimant le PD-L1 ($\geq 1\%$).
Autres critères	La tolérance évaluée à partir des critères du National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. A titre exploratoire : L'analyse de la qualité de vie (selon l'échelle de l'EORTC QLQ C30 et EQ 5D) La survie sans progression/récurrence secondaire (SSP 2) : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue du premier événement parmi la première progression observée après un stade métastatique non résectable (SSP, selon les critères RECIST 1.1), ou la deuxième récurrence après résection complète d'une première récurrence résectable, ou le décès. <u>Des analyses de sous-groupes de la SSR, SSMD et SG étaient prévues sur les variables suivantes</u> • Expression PD-L1 ($>1\%$ vs $\leq 1\%$ vs indéterminé). • Stade selon l'AJCC • Envahissement ganglionnaire : microscopique versus macroscopique • Ulcération : absente vs présente versus indéterminé • Nombre de ganglions atteints : 1 vs. 2-3 vs. 4+ • Indice de Breslow (< 2 mm vs $2-4$ mm vs ≥ 4 mm) • Statut mutationnel BRAF (sauvage vs muté vs indéterminé) • Sexe (masculin vs. féminin) • Age (<65 vs. ≥ 65 ans)

Taille de l'échantillon	Le nombre de patients à recruter a été déterminé en tenant compte des hypothèses de calcul suivantes : - les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1, - la période totale de recrutement était estimée à 24 mois, - 409 événements de SSR (récidive locale, régionale, métastase à distance ou décès) étaient nécessaires pour démontrer avec une puissance de 95% : - o une réduction du risque de récidive ou de décès de 30% (HR=0,70) en faveur du pembrolizumab versus placebo à un seuil alpha de 2,5% (test unilatéral) ou, - o une amélioration de la SSR de 1,64 à 2,87 ans (ratio médian de 1,75) en faveur du pembrolizumab versus placebo, ce qui correspond à une amélioration du risque de SSR à 1 an de 10,2% (68,5% vs. 58,3%, respectivement) en faveur du pembrolizumab versus placebo, - un pourcentage additionnel de patients recrutés pour compenser les patients inéligibles ainsi que ceux retirant précocement leur consentement de 2,5% Au total, environ 900 patients éligibles (450 patients par groupe) devaient être randomisés pour atteindre les objectifs de l'étude. La taille de l'échantillon permettait alors une puissance suffisante également pour détecter une amélioration de la SSR dans le sous-groupe de patients PD-L1 ≥ 1% : selon un scénario d'un taux d'événements de SSR de 50% et un HR=0,55, avec un risque alpha de 0,025, la puissance était de 97%.
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1. Les facteurs de stratification lors de la randomisation étaient : - le stade du mélanome (IIIA [métastase > 1 mm], IIIB, IIIC [1 à 3 ganglions lymphatiques] ou IIIC [≥ 4 ganglions lymphatiques]), - la région géographique (Amérique du nord, Europe, Australie, autres pays).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Population d'analyse</u> Les analyses principales d'efficacité (SSR, SSMD et SG) ont été réalisées sur la population en intention-de-traiter (population ITT), définie par tous les patients randomisés ; les patients étaient analysés selon le traitement alloué lors de la randomisation. Les analyses de la tolérance ont été réalisées sur la « <i>population de tolérance</i> » définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients étaient analysés selon le traitement effectivement reçu lors de l'étude. <u>Analyse statistique</u> <u>Analyses statistiques prévues au protocole</u> La méthode de gestion de la multiplicité a été élaborée pour permettre de démontrer, le cas échéant, la supériorité sur les 3 critères de jugement (SSR, SSMD et SG) sur la population totale et le sous-groupe des PD-L1 ≥1%, avec un contrôle strict du risque alpha global unilatéral de 0.025. Les critères de jugement de l'efficacité (SSR, SSMD et SG) étaient donc évalués selon une approche séquentielle combinée à une réallocation du risque alpha dans la population totale d'étude et dans la sous-population de patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 (≥ 1%) sur la SSR, puis la SSMD et la SG. Pour un critère de jugement donné, la supériorité du pembrolizumab versus placebo devait être démontrée de manière statistiquement significative sur les deux populations d'intérêt avant de pouvoir évaluer le critère de jugement suivant. Une analyse intermédiaire (AI) de la SSR (critère principal) prévue au protocole avait pour objectif d'évaluer la supériorité du pembrolizumab versus placebo sur la SSR dans la population totale (population ITT) et était prévue après la survenue d'environ 330 événements de SSR (récidive locorégionale, métastase à distance ou décès). Une analyse finale (AF) de la SSR sur l'ensemble de la population était prévue après la survenue de 409 événements de SSR. Après l'analyse finale de la SSR, le suivi des patients continuera pour évaluer la SSMD et la SG : - L'analyse finale de la SSMD était prévue après la survenue de 423

événements de SSMD (métastases à distance ou décès), soit une estimation à environ 5 ans après le début de l'étude.

- L'analyse finale de la SG est prévue après la survenue de 380 décès, soit une estimation à environ 8 ans après le début de l'étude.

Contrôle du risque alpha

Selon la méthode de Bonferroni-Holm, le risque alpha global était strictement contrôlé à 2,5% en unilatéral afin de tenir compte de la multiplicité des tests statistiques prévus au protocole et liée :

- aux différents critères de jugement de l'étude (SSR, SSMD, SG)
- à l'évaluation de ces co-critères dans différentes populations (tous les patients, patients PD-L1 $\geq 1\%$) ;
- et à la réalisation des différentes analyses (intermédiaire et finales)

Aucun ajustement pour la multiplicité des tests des autres critères secondaires n'a été réalisé.

Les hypothèses testées étaient hiérarchisées et associées à une stratégie de report du risque alpha non consommé, définie selon la méthode décrite ci-après.

1. Approche séquentielle

Le risque alpha théoriquement alloué initialement pour la SSR, la SSMD et la SG était de 0,025, 0 et 0, respectivement (ceci indiquait que la SSR, la SSMD et la SG étaient testés selon une approche séquentielle).

Le risque alpha effectivement alloué pour chaque critère de jugement était déterminé comme suit :

- Pour la population totale, un alpha de 0,014 (test unilatéral) ;
- Pour le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$, le risque alpha alloué était calculé selon une fonction tenant compte du rapport d'événements (nombre d'événements observés dans la sous-population PDL1 $\geq 1\%$ / nombre total d'événements observés) à partir de la méthode de Spiessens et Debois.

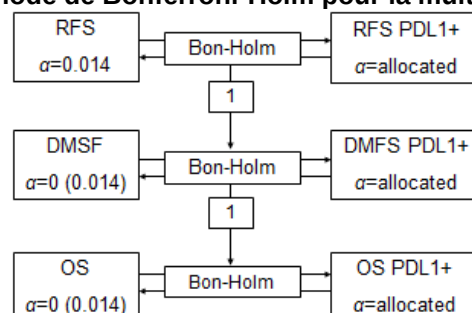
Chacune des hypothèses (sur l'ensemble de la population et dans la sous population PDL1 $\geq 1\%$) devait être rejetée pour considérer l'étape suivante.

2. Méthode de report du risque alpha

Pour chaque critère (SSR, SSMD, SG), l'approche retenue était la suivante :

- L'hypothèse était testée sur l'ensemble de la population et contrôlée avec un risque alpha de 1,4%. Si pembrolizumab démontrait sa supériorité par rapport au bras contrôle dans le sous-groupe PDL1 $\geq 1\%$ (rejet de l'hypothèse nulle), alors le risque alpha initialement attribué à l'évaluation de cette hypothèse dans ce sous-groupe était non consommé et pouvait être reporté sur le risque alpha de 1,4% alloué à l'ensemble de la population et l'hypothèse dans ce groupe testée avec un risque alpha de 2,5%.
- Inversement, l'hypothèse était testée dans le sous-groupe PDL1 $\geq 1\%$ et contrôlée avec un risque alpha (alpha entre parenthèse). Si pembrolizumab démontrait sa supériorité par rapport au bras contrôle sur l'ensemble de la population (rejet de l'hypothèse nulle), alors le risque alpha initialement attribué à l'évaluation de cette hypothèse (1,4%) était non consommé et pouvait être reporté sur le risque alpha alloué au sous-groupe PDL1 $\geq 1\%$ et l'hypothèse testée dans ce sous-groupe testée avec un risque alpha de 2,5%.

Figure 2 : Méthode de Bonferroni-Holm pour la multiplicité des tests



DMFS : survie sans métastase à distance (SSMD) ; OS : survie globale (SG) ; RFS : survie sans récurrence (SSR).
Source : Protocol KN054 – Figure 5 p94.

3. Méthodes statistiques

Pour la SSR, la SSMD et la SG, l'effet du pembrolizumab était comparé à celui du placebo à partir d'un test du log-rank stratifié selon le stade du mélanome lors de la randomisation.

Le Hazard ratio (HR) et l'intervalle de confiance à 95% associé (IC95%) étaient estimés à partir d'un modèle de Cox stratifié selon le stade du mélanome lors de la randomisation, avec une méthode d'Efron pour le calcul de la vraisemblance partielle (le traitement était la seule covariable).

Les courbes de SSR, SSMD et SG sont estimées à partir de la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats :

Au total, 1 019 patients ont été randomisés dont 514 dans le groupe pembrolizumab et 505 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques à l'inclusion de la population d'étude étaient les suivantes :

- L'âge médian des patients était de 54 ans,
- 61,6% des patients étaient des hommes et la majorité des patients était d'origine européenne (66,4%),
- 94,4% avaient un score ECOG de 0.
- 83,7% des patients avaient un statut PD-L1 positif ($\geq 1\%$) et 11,4% un statut PD-L1 négatif ($< 1\%$),
- Près de la moitié des patients (49,8%) ont présenté une mutation BRAF.

L'expression PD-L1 était testée rétrospectivement par un test d'immunohistochimie avec l'anticorps anti-PDL1 22C3 ; 84 % des patients avaient un mélanome PD-L1 positif (expression de PD-L1 dans $\geq 1\%$ des cellules tumorales et des cellules immunitaires associées à la tumeur par rapport à toutes les cellules tumorales viables).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (population ITT ; cut-off du 2 octobre 2017)

	Pembrolizumab N=514	Placebo N=505	Total N=1 019
Caractéristiques démographiques			
Genre, n (%)			
Homme	324 (63,0)	304 (60,2)	628 (61,6)
Femme	190 (37,0)	201 (39,8)	391 (38,4)
Age, années			
Moyenne (ET)	53,9 (13,6)	53,7 (14,2)	53,8 (13,9)
Médiane [minimum-maximum]	54,0 [19 - 88]	54,0 [19 - 83]	54,0 [19 - 88]
Région géographique, n (%)			
Amérique du Nord	38 (7,4)	37 (7,3)	75 (7,4)
Europe	341 (66,3)	336 (66,5)	677 (66,4)
Australie/Nouvelle Zélande	111 (21,6)	112 (22,2)	223 (21,9)
Autre	24 (4,7)	20 (4,0)	44 (4,3)
Caractéristiques du cancer			
Statut PD-L1, n (%)			
PDL-1 positif	428 (83,3)	425 (84,2)	853 (83,7)
PDL-1 négatif	59 (11,5)	57 (11,3)	116 (11,4)
Non renseigné	27 (5,3)	23 (4,6)	50 (4,9)
Statut mutationnel BRAF			
Mutation détectée	245 (47,7)	262 (51,9)	507 (49,8)
Mutation non détectée	233 (45,3)	214 (42,4)	447 (43,9)
Non renseigné	36 (7,0)	29 (5,7)	65 (6,4)
Score ECOG			
0	485 (94,4)	475 (94,1)	960 (94,2)

1	29 (5,6)	30 (5,9)	59 (5,8)
Stade AJCC			
IIIA (> 1 mm)	80 (15,6)	80 (15,8)	160 (15,7)
IIIB	237 (46,1)	230 (45,5)	467 (45,8)
IIIC (1-3 LN ^a)	95 (18,5)	93 (18,4)	188 (18,4)
IIIC (≥ 4 LN ^a)	102 (19,8)	102 (20,2)	204 (20,0)
Localisation primaire du mélanome			
Tête et cou	53 (10,3)	66 (13,1)	119 (11,7)
Extrémités	203 (39,5)	96 (38,8)	399 (39,2)
Tronc	196 (38,1)	89 (37,4)	385 (37,8)
Inconnu	62 (12,1)	54 (10,7)	116 (11,4)
Indice de Breslow			
≤ 1,0 mm	61 (11,9)	78 (15,4)	139 (13,6)
1,01 à 2,0	99 (19,3)	103 (20,4)	202 (19,8)
2,01 à 4,0	156 (30,4)	151 (29,9)	307 (30,1)
> 4,0 mm	125 (24,3)	111 (22,0)	236 (23,2)
Inconnu	73 (14,2)	62 (12,3)	135 (13,2)
Ulcération tumorale			
Non	230 (44,7)	251 (49,7)	481 (47,2)
Oui	208 (40,5)	197 (39,0)	405 (39,7)
Indéterminé	76 (14,8)	57 (11,3)	133 (13,1)
Nombre de ganglions atteints			
1	227 (44,2)	237 (46,9)	464 (45,5)
2-3	177 (34,4)	166 (32,9)	343 (33,7)
≥4	110 (21,4)	102 (20,2)	212 (20,8)
Type de chirurgie avant inclusion, n(%)			
curage axillaire	192 (37,4)	194 (38,4)	386 (37,9)
curage inguinale	137 (26,7)	130 (25,7)	267 (26,2)
Evidements cervicaux complets conservateurs	58 (11,3)	68 (13,5)	126 (12,4)
Autre	4 (0,8)	5 (1,0)	9 (0,9)
Plusieurs types de chirurgie	123 (23,9)	108 (21,4)	231 (22,7)
Délai entre la chirurgie et la première dose de traitement d'étude, n (%)			
≤ 13 semaines depuis la chirurgie	500 (97,3)	490 (97,0)	990 (97,2)
> 13 semaines depuis la chirurgie	9 (1,8)	12 (2,4)	21 (2,1)
Inconnu	5 (1,0)	3 (0,6)	8 (0,8)

^aLN : lymph node (ganglion atteint)

► Critère de jugement principal : survie sans récurrence (SSR) évaluée par l'investigateur

Après une durée médiane de suivi de 16,0 mois, la médiane de survie sans récurrence a été de 20,4 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe pembrolizumab. (HR= 0,57 IC_{98,4%} : [0,43 - 0,74] p<0,0001).

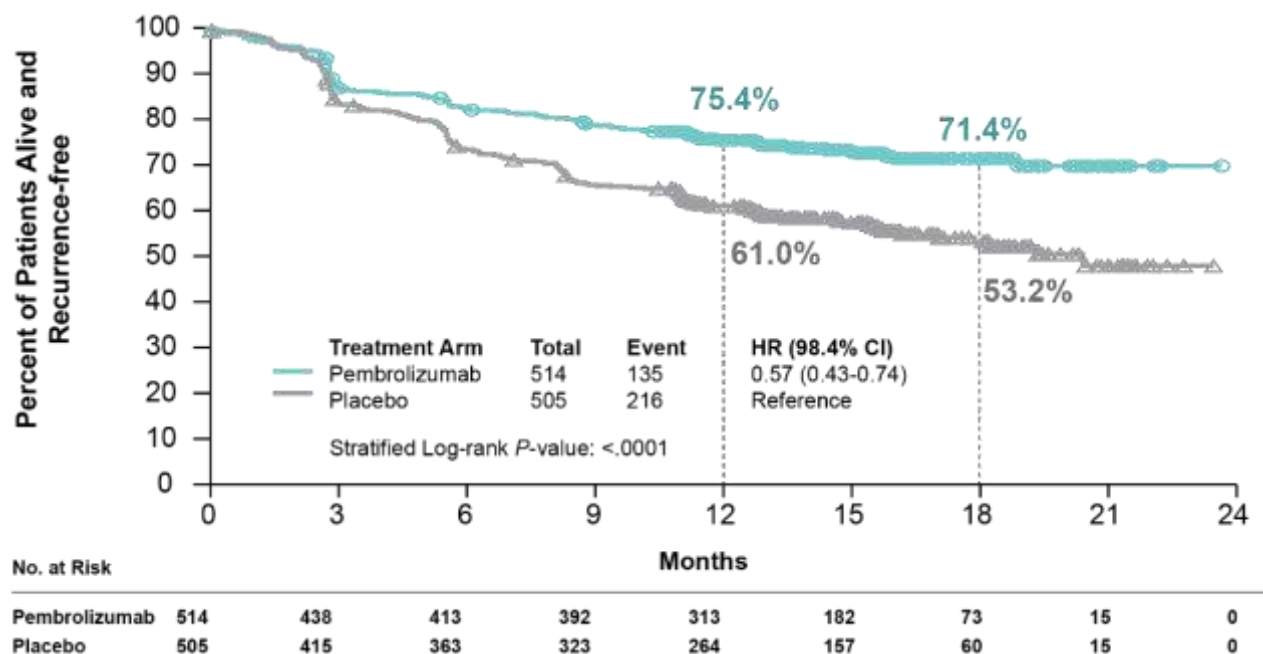
Compte-tenu de la démonstration de la supériorité du pembrolizumab versus placebo en termes de SSR lors de cette analyse intermédiaire, cette dernière était considérée comme l'analyse finale de la SSR.

Tableau 2 : Résultats de SSR (population ITT ; cut-off du 2 octobre 2017)

	Pembrolizumab N=514	Placebo N=505
Nombre d'événements de SSR (%)	135 (26,3)	216 (42,8)
Médiane de SSR [IC95%], en mois	NA	20,4 [16,2 ; NA.]
Comparaison pembrolizumab versus placebo : HR [IC98,4%], p	0,57 [0,43 ; 0,74], p<0,0001	

NA : non atteinte

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSR (population ITT ; cut-off du 2 octobre 2017)



Caractérisation des événements de récurrence, décès

Tableau 3 : Type du premier événement de SSR (population ITT ; cut-off du 2 octobre 2017)

	Pembrolizumab N=514	Placebo N=505
Statut pour la SSR	n (%)	n (%)
Nombre d'événements (%)	135 (26,3)	216 (42,8)
Type du premier événement de SSR		
Récidive locorégionale seule	55 (10,7%)	77 (15,2%)
Récidive à distance	78 (15,2%)	138 (27,4%)
Décès	2 (0,4)	1 (0,2)

Survie sans récurrence (SSR) dans le sous-groupe PDL $\geq 1\%$

L'évaluation de la SSR chez les patients avec une tumeur exprimant le PD-L1 ($\geq 1\%$) était incluse dans l'approche séquentielle spécifiée au protocole.

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 (analyse principale), avec une réduction statistiquement significative du risque de récurrence ou de décès de 46% (HR=0,54 ; IC95% : [0,42 ; 0,69], $p < 0,0001$) en faveur du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo.

La médiane de SSR n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement.

► Résultats sur les critères secondaires de jugement hiérarchisés

Survie sans métastase à distance (SSMD)

A la date de l'analyse principale, les données sur la SSMD étaient immatures : 263 événements de décès ou métastases à distance sont survenus sur les 423 attendus. L'analyse finale est attendue dans un délai estimé de 5 ans après le début de l'étude en 2015 soit en 2020.

Survie globale

Au cut off du 2 octobre 2017, 60 événements de décès étaient survenus représentant 16% de ceux attendus au protocole pour pouvoir conclure sur ce critère.

L'analyse de la SG sera réalisée après la survenue de 380 décès (analyse finale), elle est attendue dans un délai estimé de 8 ans après le début de l'étude en 2015, soit en 2023.

8.1.2 Autres données

Des conclusions relatives à des comparaisons indirectes sont présentées succinctement dans le dossier du laboratoire. Ces comparaisons issues d'une méta-analyse en réseau (non publiées et réalisées pour le laboratoire) ont été réalisées en vue d'estimer l'efficacité relative de KEYTRUDA versus MEKINIST-TAFINLAR dans la population mutée BRAF.

Deux essais cliniques ont été inclus dans la méta-analyse : l'essai KEYNOTE-054 ayant comparé KEYTRUDA à un placebo et l'essai COMBI-AD ayant comparé la combinaison MEKINIST-TAFINLAR à un placebo.

On note cependant que :

- KEYNOTE 054 n'était pas limité aux patients BRAF + ; l'analyse d'efficacité dans la comparaison indirecte a utilisé les données exploratoires d'un sous-groupe BRAF + de KEYNOTE 054
- les résultats de tolérance n'ont pas été rapportés pour le sous-groupe BRAF+ dans KEYNOTE 054 pour assurer une mise en perspective sur ce point,
- l'absence de résultats rapportés par statut PD-L1 dans la population BRAF + dans l'essai concerné,

Compte tenu des réserves décrites ci-dessus, les résultats issus de ces comparaisons indirectes sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettent donc pas de hiérarchiser les traitements du mélanome en adjuvant après une résection complète.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été un critère de jugement exploratoire dans cette étude, de ce fait aucun résultat fiable ne peut être retenu sur ce critère (description à titre d'information donnée en annexe).

08.3 Tolérance

L'incidence d'arrêt de traitement pour événement indésirable (EI) a été de 13,8% dans le groupe pembrolizumab et de 3,6% dans le groupe placebo.

Les EI graves ont été notés chez 25,1% des patients du groupe pembrolizumab et 16,3% des patients du groupe placebo.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 31% dans le groupe pembrolizumab et de 19,1% dans le groupe placebo (respectivement 14,5% et 3,4% étaient liés au traitement) :

- ceux dont la fréquence était de 1 à 10% concernaient les colites (1,2%), diabète de type 1 (1%) ;
- tous les autres EI de grade 3 à 5 liés aux traitements étaient rapportés chez <1% des patients dans les deux groupes.

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes (incidence $\geq 10\%$ dans au moins un groupe) ont été : une fatigue (28,1 et 26,9%) et une diarrhée (18,5% et 16,3% respectivement pour le pembrolizumab et pour le placebo). On retrouvait également parmi les plus fréquents sous pembrolizumab, un prurit (16,7% vs 9,8%), une hypothyroïdie (14% vs 3%), des nausées (11% vs 9%) et des arthralgies (10% vs 9%).

EI d'intérêt particulier

L'incidence des EI d'origine immunologique était plus élevée dans le groupe pembrolizumab en comparaison au groupe placebo (34,0% versus 7,6%, respectivement). La majorité de ces EI étaient de grade 1 ou 2 et étaient gérables par l'interruption/l'arrêt du traitement et/ou l'instauration d'un traitement corticoïdes.

Les EI immunologiques les plus fréquemment observés étaient des endocrinopathies thyroïdiennes de type hypothyroïdie (14,7% dans le groupe pembrolizumab versus 2,8% dans le groupe placebo), hyperthyroïdie (10,4% versus 1,2%, respectivement) et thyroïdite (24% versus 0,0%, respectivement), des pneumopathies inflammatoires (3,1% versus 0,6%, respectivement) et colites (2,6% versus 0,4%, respectivement).

08.4 Résumé & discussion

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.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 54 ans (25% âgés de 65 ans ou plus) ; 62% d'hommes ; et statut de performance ECOG de 0 (94 %) et 1 (6%). Seize pourcents avaient une maladie au stade IIIA, 46% au stade IIIB, 18% au stade IIIC (1-3 ganglions lymphatiques positifs) et 20% au stade IIIC (≥ 4 ganglions lymphatiques positifs). La mutation BRAF V600 était présente dans la tumeur chez 50% des patients.

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 IC_{98,4%} : [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 ≥ 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 ; IC_{95%} : [0,42 ; 0,69], p<0,0001).

Le protocole prévoyait une analyse hiérarchisée sur les deux critères secondaires de jugement : survie sans métastase à distance et survie globale. A la date de l'analyse principale, les données étaient immatures sur ces deux critères :

- 263 événements de décès ou métastases à distance sont survenus sur les 423 attendus (62%)
- 60 décès étaient survenus sur les 380 attendus (16%)

On note par ailleurs, que l'EMA n'a pas pris en compte les données du sous-groupe PD-L1 ≥ 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%).

Au total, les données de l'étude pivot ont démontré la supériorité du pembrolizumab par rapport au placebo, sur la survie sans récurrence, sans démonstration à l'heure actuelle d'un gain en survie globale.

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte comme OPDIVO une réponse au besoin médical mal couvert en termes de réduction de risque de rechute en situation adjuvante, même si le bénéfice en survie globale, devra être confirmé dès que les résultats seront disponibles sur ce critère de jugement.

08.5 Programme d'études

Le dossier de la firme ne mentionne pas d'études en cours ou à venir dans l'indication concernée par cette évaluation.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence, les recommandations françaises de la SFD 2016¹⁰ et européennes de l'ESMO¹¹ 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 2018¹², 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 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.

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.

¹⁰ Guillot B, Dalac S, Denis MG et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie. Ann Dermatol Venerol. 2016 Oct;143(10):629-652.

¹¹ Dummer R, HAUSHILD A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2015; 26: Suppl 5: iv126-iv132.

¹² Guillot B, Dupuy A, Pracht M, et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie cutanée. Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie. novembre 2018.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à haut risque de récurrence à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en termes de réduction de risque de rechute.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence (maladie avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète).

▮ Intérêt de santé publique:

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de son incidence estimée à 15 400 patients en 2013,
- du besoin médical mal couvert,
- d'un gain en survie sans récurrence démontré par pembrolizumab par rapport au placebo,
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale,
- de la réponse apportée par le pembrolizumab au besoin médical mal couvert en termes de réduction de risque de rechute en situation adjuvante, même si le bénéfice en survie globale devra être confirmé dès que les résultats seront disponibles sur ce critère de jugement,
- de l'absence de donnée démontrant une amélioration de la qualité de vie et du parcours des soins des patients,

KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA est important dans l'extension d'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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de 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,
- l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de KEYTRUDA par rapport au placebo sur ce critère de jugement,
- le profil de toxicité du pembrolizumab (EI de grades ≥ 3 : 31% dans le groupe pembrolizumab et de 19,1% dans le groupe placebo),
- le besoin médical important dans ce contexte compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron),

KEYTRUDA apporte comme OPDIVO une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.

010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est constituée de l'ensemble des patients adultes atteints d'un mélanome avec des ganglions lymphatiques et ayant subi une résection complète (stade III).

En l'absence de donnée récente de prévalence et compte tenu de la durée de traitement limitée à un an dans cette indication, cette estimation sera basée sur des données d'incidence.

Le nombre de nouveaux cas de mélanome en France en 2017 a été estimé à 15 404¹³. D'après la base de données RIC-Mel¹⁴, les patients au stade III représentaient 12,3% des 20 274 patients inclus entre 2012 et 2018. En appliquant cette répartition, correspondant au stade le plus avancé de chaque patient disponible dans la base de données, à l'incidence des mélanomes, il peut être estimé que 1 895 patients au stade III seraient pris en charge chaque année en France.

Le traitement chirurgical permettrait une résection complète chez 70 à 100% des patients au stade III (avis d'expert).

Au total, la population cible de KEYTRUDA dans le cadre de cette extension d'indication est estimée à un maximum de 1 900 patients par an.

La Commission souligne que cette quantification est limitée aux patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ayant subi une résection complète conformément au libellé de l'indication AMM de KEYTRUDA qui n'inclut pas le mélanome de stade IV résécable.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KEYTRUDA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'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 » et à la posologie de l'AMM.

¹³ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.

¹⁴ Base de données RIC-Mel. <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/reseau-pour-larecherche-et-l-investigation-clinique-sur-le-melanome-cohorte-nationale-de-patients-atteints-de-melanome/fre-fr>

Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie a fait partie des critères exploratoires ; elle a utilisé l'échelle de l'EORTC QLQ-C30¹⁵. Il convient de souligner que :

- l'analyse de ce critère n'a pas été réalisée en ITT
- le taux d'observance du questionnaire EORTC QLQ-C30 a été défini par le rapport entre le nombre de patients ayant complété au moins un item des questionnaires rapportés au nombre de patients évaluables. En prenant en compte les questionnaires complétés de façon très parcellaire (admettant jusqu'à 29 items non renseignés sur 30), le pourcentage de données manquantes est vraisemblablement sous-estimé.

Au total, aucune conclusion fiable ne peut être retenue sur ce critère.

¹⁵ Ce questionnaire de qualité de vie comprend 30 items et mesure 5 échelles fonctionnelles (capacité fonctionnelle, capacité cognitive, état émotionnel, capacité à accomplir toute forme d'activité [travail, loisir] et capacité à maintenir des relations sociales), 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur), et 6 différents items habituellement rencontrés chez les patients atteints de cancer (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhées et difficultés financières) et 1 échelle de santé globale et 1 échelle de qualité de vie globale.