

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022

→ **Maladie : Mélanome**→ **Secteurs : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) :

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

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge dans toutes les indications évaluées.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique du mélanome aux stades localisés est à visée curative. Elle repose en 1ère intention sur une chirurgie d'exérèse de la tumeur.

Les marges d'exérèse latérales pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome selon le schéma suivant : marges de sécurité de 0,5 cm pour les mélanomes in situ, de 1 cm pour les tumeurs d'épaisseur >0,1 mm et ≤ 1 mm, de 1 à 2 cm pour les tumeurs d'épaisseur > 1,1 mm et ≤ 2 mm et de 2 cm pour les tumeurs d'épaisseur > 2 cm.

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.

Considérant les développements les plus récents en thérapie adjuvante, l'interféron alpha 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 à d'une toxicité importante

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) intégrant les résultats de l'essai KEYNOTE-716, propose KEYTRUDA comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant eu une résection complète.

Au stade métastatique, l'immunothérapie est le traitement de référence en première ligne.

Recommandations spécifiques à la pédiatrie.

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.

Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans.

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade III ayant eu une résection complète et également le traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avancé (non résectable ou métastatique), en pédiatrie (adolescents à partir de 12 ans) au même titre que dans la population adulte.

Motif de l'examen	Extensions d'indications
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III ayant eu une résection complète. - KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement des [...]adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
SMR	IMPORTANT dans les 2 extensions d'indication susmentionnées.
ASMR	<p>Pour les stades IIB/IIC (population ≥12 ans) :</p> <p>Prenant en compte une démonstration dans une étude randomisée versus placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). La répartition par type d'événements suggère que le bénéfice est essentiellement porté par la diminution de risque de métastase à distance (4,7% vs 7,8%). - de l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'immaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé), - d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. Les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716 n'a inclus que 2 adolescents, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus. <p>La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.</p> <p>Pour les stades III résécables et stades avancés chez les adolescents de 12 ans et plus (mélanome non résécable ou métastatique) :</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent, - de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation du pembrolizumab chez l'adulte aux stades III résécable et avancés (mélanome non résécable ou métastatique), - des données de tolérance issues de l'étude KEYNOTE-051, <p>la Commission considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte chez l'adolescent au même titre que chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du mélanome au stade III résécable - une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du mélanome au stade avancé (mélanome non résécable ou métastatique).
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les extensions d'indication susmentionnées.

Place dans la stratégie thérapeutique

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans.

KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade III ayant eu une résection complète et également le traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), en pédiatrie (adolescents à partir de 12 ans) au même titre que dans la population adulte.

Population cible

Estimée à :

1494 nouveaux cas chaque année pour les stades IIB et IIC dans les deux populations.

Au maximum, 150 cas par an dans la population pédiatrique

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	8
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Analyse des données disponibles	12
7.1 Efficacité	13
7.2 Qualité de vie	25
7.3 Tolérance	25
7.4 Résumé & discussion	26
7.5 Programme d'études	28
8. Place dans la stratégie thérapeutique	29
9. Conclusions de la Commission	30
9.1 Service Médical Rendu	30
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	32
9.3 Population cible	33
10. Informations administratives et réglementaires	35
11. Annexe	37

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans deux extensions d'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 ou de stade III, ayant eu une résection complète.
- en monothérapie, dans le traitement des [...]adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (III non résécable ou métastatique).

KEYTRUDA a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en procédure centralisée dans ces deux indications le 22 juin 2022.

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

- dans le traitement de 1^{ère} ligne du mélanome de stade avancé non résécable le 16 mars 2016 chez l'adulte et avait accordé un ASMR de niveau IV.
- réévaluation de l'ASMR le 3 mai 2017 dans l'indication de la 1^e 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 ASMR de niveau III.

2. Indications

« Mélanome

KEYTRUDA est indiqué 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).

KEYTRUDA est indiqué 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.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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) ≥ 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 cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.

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.

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)

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

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 .

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

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 .

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.

Carcinome à cellules rénales (CCR)

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.

KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

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.

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

Cancer colorectal

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

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

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 .

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

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

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.

Cancer de l'endomètre

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

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab, 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

Cf. RCP

4. Besoin médical

Le mélanome représente la 6ème cause de cancer chez la femme et la 8ème chez l'homme. Actuellement, autour de 15 500 nouveaux cas sont diagnostiqués en France chaque année et environ 1700 malades en décèdent. La survie spécifique au mélanome à 5 ans est de 91 %. Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés en France, celle-ci double tous les 20 ans. Ainsi, entre 1980 et 2012, l'incidence standardisée du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 2,9 % chez l'homme et de 1,7% chez la femme. Sur cette même période, la mortalité a augmenté en moyenne chaque année de 0,1% chez l'homme alors qu'elle a diminué de 1,8% chez la femme.

Le mélanome est une tumeur rare chez l'enfant et même l'adolescent. Le taux d'incidence aux États-Unis est de 5 cas par millions d'habitants pour la tranche d'âge 0 à 19 ans. La base de données

européenne EPIC (Allemagne, Espagne, France, Italie et UK) a colligé 232 cas de mélanomes chez des malades de moins de 20 ans en 2020¹.

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 tumorale de la tumeur (grade de Breslow). L'arrivée de nouvelles molécules et notamment de thérapies ciblées et d'immunothérapies 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.

La classification internationale des mélanomes est proposée en annexe 1 de ce document.

Actuellement,

- En stade II B et II C, le traitement est purement chirurgical et il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, le seul médicament ayant eu une AMM est l'interféron alpha qui n'est plus recommandé ni utilisé. Il existe donc un besoin non couvert dans cette situation.
- 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 tramatinib, vemurafenib et cobimetinib, encorafenib et binimetinib). L'interféron alpha a une AMM ancienne mais n'est plus recommandé ni utilisé actuellement.
- 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.

¹ Merck Research Laboratories Epidemiology : Epic-worldwide-melanoma (under 20 years) incidence and 5-year prevalence by stage, 26-Jun-2021. 2

5. Comparsateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en monothérapie chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), de stade III préalablement réséqué ou de stades IIB et IIC.

5.1 Médicaments

5.1.1 Dans l'indication 1 (Stade IIB/ IIC et stade III)

Dans cette indication, OPDIVO est cité comme comparateur pour le stade III uniquement chez l'adulte. À noter que pour les stades IIB et IIC, il n'y a pas de comparateur médicamenteux.

Nom (DCI) Laboratoire	CPT iden- tique	Indication concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunothérapie						
OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb		OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques (stade III) ou une maladie de stade IV ayant subi une résection complète (dont métastases).	05/12/2018	Important	Prenant en compte notamment : <ul style="list-style-type: none"> – 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'immaturation 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 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.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Dans l'indication 2 (stade avancé)

Dans cette indication l'OPDIVO est un comparateur à partir de l'âge de 18 ans conformément à son AMM.

Nom (DCI) Laboratoire	CPT iden- tique	Indication concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunothérapie						
OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb	Oui	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	03/02/2016	Important	OPDIVO apporte une ASMR III dans la stratégie thérapeutique de traitement du mélanome avancé	Oui

PODUALAG (Relatlimab+Nivolumab) est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament. Il a cependant, été approuvé en date 18 mars 2022 du par l'agence américaine FDA compte tenu des données de l'étude RELATIVITY-47² avec le libellé suivant : Traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans ou plus atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec une expression PD-L1 des cellules tumorales < 1 %.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont ceux cités dans le tableau hormis :

- pour le stade IIB et IIC : pas de comparateurs ;
- pour les stades III et avancé : pas de comparateurs en dessous de l'âge de 18 ans.

2 «Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109970>.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

KEYTRUDA dispose aux Etats-Unis d'une AMM depuis le 3 décembre 2021, en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC et III ayant eu une complète résection : « KEYTRUDA is indicated for the adjuvant treatment of adult and pediatric (12 years and older) patients with Stage IIB, IIC, or III melanoma following complete re-section ».

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	-	-
Belgique	Oui	AMM
Espagne	-	-
Italie	En cours	-

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de KEYTRUDA en population pédiatrique repose sur une étude réalisée chez l'enfant :

- Une étude en cours de phase I-II (KEYNOTE-51) non comparative réalisée chez les enfants de 6 mois à 18 ans atteints de différents cancers de stades avancés (dont 10 mélanomes malins) dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la toxicité et l'efficacité de KEYTRUDA.

La demande d'extension de KEYTRUDA dans le traitement du mélanome de stade IIB et IIC repose sur une étude réalisée chez l'adulte et l'enfant :

- Une étude de phase III (KEYNOTE-716), randomisée versus placebo, réalisées chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (976 dont 2 enfants) avec comme objectif principal l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de KEYTRUDA en tant que traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC préalablement réséqué.

À noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés aux médicaments pédiatrique³, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est

³ 'Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics' October 2018.

similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Par ailleurs, l'étude KEYNOTE-51 (étude de phase 1-2, multicentrique, ouverte, non comparative et non randomisée) apporte des données complémentaires de tolérance chez les patients pédiatriques atteints par différents types de tumeurs (dont le mélanome).

Le MAH prétend, qu'en raison d'un manque de données directes d'efficacité de KETRUDA en population pédiatrique, il convient d'extrapoler les résultats issus des études réalisées chez l'adulte en se basant sur les arguments suivants :

- similitude de la maladie entre les enfants âgés de plus de 12 ans et la population adulte,
- des effets pharmacologiques similaires sur le plan de l'efficacité et de la tolérance avec un même profil dose-réponse.

A noter que de précédentes évaluations se sont également basées sur l'extrapolation des résultats sur données adultes pour conclure à l'efficacité de KEYTRUDA dans le traitement du lymphome de Hodgkin en population pédiatrique (KEYNOTE-51).

Aux Etats-Unis, également pour les cancers : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, MCC (carcinome à cellule de Merkel), MSI-H ou dMMR, et les cancers TMB-H dans la population pédiatrique.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude KEYNOTE-51

Il s'agit d'une étude conduite chez des enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans et atteints de différents types de tumeurs malignes.

Dans cette étude de phase I/II, 174 malades ont été inclus dont 10 cas de mélanomes avancés.

L'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la toxicité, la tolérance et l'activité antitumorale du pembrolizumab dans une population de patients pédiatriques atteints de différents types de tumeurs malignes.

Les principaux effets secondaires observés dans cette cohorte prospective de 174 malades de 6 mois à 17 ans ayant reçu au moins une dose de pembrolizumab étaient comparables à ceux qui sont déjà connus chez l'adulte : fatigue, fièvre, diarrhée, hypothyroïdie, anémie, lymphopénie, élévation des ASAT ou des ALAT.

Le suivi moyen des patients était de 8,7 mois (min-max : 0,4 – 80,3). Les EIG étaient à type de fièvre et d'hypertension artérielle. Un décès a été observé par œdème pulmonaire.

Cette cohorte comprenait 10 mélanomes seulement mais les effets secondaires du pembrolizumab n'apparaissent pas dépendant du type de cancer pour lequel il est prescrit.

Les données de pharmacocinétique montraient que les concentrations plasmatiques observées dans cette tranche d'âge étaient cohérentes avec celles rapportées précédemment chez l'adulte.

7.1.2 Étude KEYNOTE-716 (Stades IIB-IIC)

Référence	KEYNOTE-716
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03553836
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en monothérapie par rapport au placebo en traitement adjuvant chez des patients âgés ≥ 12 ans atteints de mélanome cutané de stade II ayant eu une résection complète à haut risque de récurrence.
Type de l'étude	Essai de phase 3, multicentrique, contrôlé (versus placebo), randomisé, en double aveugle, en 2 groupes parallèles (1 :1).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus le 12 septembre 2018 – recrutement toujours en cours) : Date de gel de base de l'analyse principale : 04 décembre 2020 Date de gel de base pour l'analyse finale de la survie sans récurrence : 21 juin 2021 Date de gel de base pour l'analyse de la survie sans métastases à distance : 4 janvier 2022 Date de fin d'étude estimée : Octobre 2033 Étude conduite dans 152 centres dans 16 pays (dont 14 centres en France ayant inclus 87 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Age de plus de 12 ans – Mélanome cutané de stade IIB ou IIC confirmé par histologie/anatomopathologique selon les recommandations de la 8ème édition de la classification de l'American Joint Cancer Committee (AJCC). Les patients devaient présenter un stade tumoral T3b, T4a ou T4b sans atteinte des ganglions lymphatiques sentinelles confirmée par une biopsie négative, sans preuve d'atteinte régionale [N0] ou de maladie métastatique à distance [M0] selon les recommandations de la 8ème édition de la classification de l'AJCC auparavant non traité pour un mélanome au-delà d'une résection chirurgicale complète – Délai ≤ 12 semaines entre la résection chirurgicale et la randomisation – Absence de signe de maladie métastatique à l'imagerie, tel que déterminé par l'investigateur – Performance status de 0 ou 1 sur l'échelle de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ou sur l'échelle de Lansky (LPS) score ≥ 50 pour les participants ≤ 16 ans, ou un score Karnofsky Performance Scale (KPS) ≥ 50 pour participants > 16 et < 18 ans – A récupéré de manière adéquate de la toxicité et / ou des complications de la chirurgie avant le début de l'étude – Les participantes ne doivent pas être enceintes ni allaiter et doivent accepter d'utiliser une contraception pendant la période de traitement et pendant au moins 120 jours après la dernière dose du traitement à l'étude si elles sont une femme en âge de procréer (WOCBP).

Référence	KEYNOTE-716
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur maligne supplémentaire connue qui progresse ou a nécessité un traitement antinéoplasique actif (y compris hormonal) au cours des 5 dernières années, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau, du carcinome épidermoïde de la peau ou du carcinome in situ (par exemple, carcinome du sein, cancer du col de l'utérus in situ) qui ont subi un traitement potentiellement curatif - A un diagnostic d'immunodéficience ou reçoit une corticothérapie systémique chronique ou toute autre forme de thérapie immunosuppressive dans les 7 jours précédant la première dose du traitement à l'étude - Test de grossesse urinaire positif dans les 72 heures précédant la randomisation. - Traitement antérieur avec un agent anti-mort cellulaire programmée (PD)-1, un anti-PD-ligand 1 (anti-PD-L1), un agent anti-PD-L2 ou tout autre agent dirigé vers un autre récepteur des lymphocytes T stimulateur ou inhibiteur - A déjà reçu un traitement anticancéreux systémique pour le mélanome, y compris des agents expérimentaux - A reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude - Participe actuellement ou a participé à une étude d'un agent expérimental ou a utilisé un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude - Présente une hypersensibilité sévère (\geqGrade 3) à l'un des excipients du pembrolizumab - Maladie auto-immune active qui a nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années - Antécédents de pneumonie (non infectieuse) qui a nécessité des stéroïdes ou une pneumonie en cours - Infection active nécessitant un traitement systémique - VIH - Hépatite B ou C - Antécédents connus de tuberculose active (TB ; Bacillus Tuberculosis) - A des antécédents ou des preuves actuelles de toute condition, thérapie ou anomalie de laboratoire qui pourrait confondre les résultats de l'étude, interférer avec la participation du participant pendant toute la durée de l'étude, ou n'est pas dans le meilleur intérêt du participant à participer, de l'avis de l'investigateur traitant - A un trouble psychiatrique ou de toxicomanie connu qui interférerait avec la capacité du participant à coopérer avec les exigences de l'étude - A subi une allogreffe de tissu/organe solide

Référence	KEYNOTE-716												
Schéma de l'étude													
Traitements étudiés	<p>Groupe de traitement :</p> <p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe traitement : pembrolizumab - Groupe placebo : solution saline <p>Les posologies des traitements de l'étude KEYNOTE-716 sont détaillées dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Médicament</th> <th>Dose</th> <th>Fréquence et voie d'administration</th> <th>Période de traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>Adulte : 200 mg Pédiatrie : 2 mg/kg (avec une dose maximale de 200 mg)</td> <td>Toutes les 3 semaines (Q3W) en perfusion IV</td> <td>J1 de chaque cycle</td> </tr> <tr> <td>Placebo (Solution saline)</td> <td>NA</td> <td>Q3W en perfusion IV</td> <td>J1 de chaque cycle</td> </tr> </tbody> </table> <p>Durée du traitement :</p> <p>Les traitements étaient administrés jusqu'à la survenue d'une récurrence, d'une toxicité inacceptable, d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, l'arrêt de l'étude sur décision de l'investigateur, jusqu'au non-respect des traitements de l'étude, des exigences liées à la procédure ou administratives ou jusqu'à la fin des 17 cycles de pembrolizumab ou de placebo.</p> <p>Période de retraitement :</p> <p>Les patients présentant une récurrence locale, incluant des métastases locales des ganglions lymphatiques ou des métastases à distance résecables par chirurgie pouvaient recevoir jusqu'à 17 cycles de pembrolizumab. Les patients présentant des récurrences non résecables locales (métastases régionales des ganglions lymphatiques, métastases en transit, satellite et/ou microsattelite) ou à distance pouvaient recevoir jusqu'à 35 cycles de pembrolizumab.</p>	Médicament	Dose	Fréquence et voie d'administration	Période de traitement	Pembrolizumab	Adulte : 200 mg Pédiatrie : 2 mg/kg (avec une dose maximale de 200 mg)	Toutes les 3 semaines (Q3W) en perfusion IV	J1 de chaque cycle	Placebo (Solution saline)	NA	Q3W en perfusion IV	J1 de chaque cycle
Médicament	Dose	Fréquence et voie d'administration	Période de traitement										
Pembrolizumab	Adulte : 200 mg Pédiatrie : 2 mg/kg (avec une dose maximale de 200 mg)	Toutes les 3 semaines (Q3W) en perfusion IV	J1 de chaque cycle										
Placebo (Solution saline)	NA	Q3W en perfusion IV	J1 de chaque cycle										
Critère de jugement principal	<p>Survie sans récurrence de la maladie (SSR) évaluée par l'investigateur et définie par le délai jusqu'à la survenue d'une 1^{ère} récurrence ou d'un décès toutes causes confondues depuis la date de la randomisation.</p> <p>À noter que la survenue d'un nouveau mélanome, indépendamment du premier, n'est pas considéré comme un évènement.</p>												

Référence	KEYNOTE-716																						
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie sans métastases à distance (SSMD) évaluée par l'investigateur (critère secondaire hiérarchisé) et définie par la survenue d'une progression métastatique de la maladie depuis la date de la randomisation. – Survie globale (critère secondaire hiérarchisé) définie par la survenue d'un décès toutes causes confondues. <p>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés</p> <ul style="list-style-type: none"> – Qualité de vie (évaluée sur les échelles EQ-5D-5L et EORTC QLQ-C30). – Délai avant initiation d'un nouveau traitement défini comme le temps depuis la randomisation jusqu'à l'initiation d'un nouveau traitement ou l'occurrence du décès. – Survie sans progression/récidive secondaire (SSP2) défini comme le délai entre la randomisation et la date de la 1^{ère} progression de la maladie selon les critères RECIST1.1 après une récurrence initiale non résecable de la maladie ou bien la survenue d'une seconde récurrence si résection de la première rechute ou encore l'occurrence du décès. 																						
Taille de l'échantillon	<p>Au total, environ 954 patients devaient être randomisés pour atteindre les objectifs de l'étude.</p> <p>Puissance des tests statistiques :</p> <p>La puissance nécessaire pour détecter un résultat significatif au cours de l'analyse finale de la SSR, de la SSMD et de la SG avec une taille d'échantillon de 954 patients est présentée dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="371 1155 1442 1480"> <thead> <tr> <th>Analyse finale</th> <th>Nombre d'événements nécessaires</th> <th>Délai de réalisation de l'analyse finale après la randomisation du 1^{er} patient</th> <th>Puissance nécessaire pour détecter un résultat significatif</th> <th>Hypothèse de HR (pembrolizumab vs. placebo)</th> <th>Risque α unilatéral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSR</td> <td>~179</td> <td>~48 mois</td> <td>~92%</td> <td>0,60</td> <td rowspan="3">0,025</td> </tr> <tr> <td>SSMD</td> <td>~195</td> <td>~108 mois</td> <td>~84%</td> <td>0,65</td> </tr> <tr> <td>SG</td> <td>~204</td> <td>~180 mois (15 ans)</td> <td>~80%</td> <td>0,67</td> </tr> </tbody> </table> <p>HR : Hazard ratio ; SG : Survie globale ; SSMD : Survie sans maladie à distance ; SSR : Survie sans récurrence.</p> <p>Source : d'après le paragraphe 9.9 du protocole de l'étude KEYNOTE-716.</p>	Analyse finale	Nombre d'événements nécessaires	Délai de réalisation de l'analyse finale après la randomisation du 1 ^{er} patient	Puissance nécessaire pour détecter un résultat significatif	Hypothèse de HR (pembrolizumab vs. placebo)	Risque α unilatéral	SSR	~179	~48 mois	~92%	0,60	0,025	SSMD	~195	~108 mois	~84%	0,65	SG	~204	~180 mois (15 ans)	~80%	0,67
Analyse finale	Nombre d'événements nécessaires	Délai de réalisation de l'analyse finale après la randomisation du 1 ^{er} patient	Puissance nécessaire pour détecter un résultat significatif	Hypothèse de HR (pembrolizumab vs. placebo)	Risque α unilatéral																		
SSR	~179	~48 mois	~92%	0,60	0,025																		
SSMD	~195	~108 mois	~84%	0,65																			
SG	~204	~180 mois (15 ans)	~80%	0,67																			
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>Analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires par la méthode de Kaplan Meier et test du log-rank stratifié ainsi qu'un modèle de Cox stratifié.</p> <p>L'analyse séquentielle du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires a été hiérarchisée en trois étapes : SSR puis SSMD puis SG.</p> <p>Chaque évaluation finale de critère de jugement est précédée d'une analyse intermédiaire avec comme règle de consommation du risque alpha de Lan Demet O'rien Fleming.</p>																						

Référence	KEYNOTE-716			
Des analyses en sous-groupe ont été réalisées à titre exploratoire suivant le stade T (T3b vs T4a vs T4b), l'âge (> à 65 ans et >= à 65 ans), le sexe, l'ethnie (blanc et non blanc), le performance status (ECOG, KPS et LPS).				
Critère de jugement	Type d'analyses	Méthode statistique	Population d'analyse	
Critère de jugement principal				
SSR	Estimation des courbes de SSR dans chaque groupe	Méthode non paramétrique de Kaplan Meier	ITT	
	Evaluation de la différence entre traitement	Test de log-rank stratifié*		
	Evaluation de l'ampleur de la différence de traitement HR (IC95%)	Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié		
Critères jugement secondaires hiérarchisés				
SSMD	Estimation des courbes de SSMD	Méthode non paramétrique d'incidence cumulée	ITT	
	Evaluation de la différence entre traitement	Test de log-rank stratifié*		
	Evaluation de l'ampleur de la différence de traitement (HR [IC95%])	Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié*		
SG	Estimation des courbes de SG	Méthode non paramétrique de Kaplan Meier	ITT	
	Evaluation de la différence entre traitement	Test de log-rank stratifié*		
	Evaluation de l'ampleur de la différence de traitement HR (IC95%)	Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié*		
HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; ITT : Intention de traiter ; SG : Survie globale ; SSMD : Survie sans maladie à distance ; SSR : Survie sans récurrence. * : Les facteurs de stratification sont ceux qui ont été utilisés pour la randomisation (âge et T-catégorie)				
Six analyses de l'efficacité étaient prévues au protocole incluant 1 analyse intermédiaire (AI) et une analyse finale (AF) pour la SSR, la SSMD et la SG respectivement. Les objectifs des six analyses d'efficacité ainsi que le nombre d'événements nécessaires, et la durée de suivi après le 1er patient randomisé sont présentés dans le tableau ci-dessous :				
Analyse	Critère de jugement	Critères pour conduire l'analyse	Durée de suivi après le 1er patient randomisé	Objectif principal de l'analyse
AI 1	SSR	- recrutement terminé ~128 événements de SSR	~33 mois	1ère AI de la SSR
AI2	SSR	~179 événements de SSR	~48 mois	Analyse finale de la SSR
AI3	SSMD	~146 événements de SSMD	~60 mois	1ère AI de la SSMD
AI4	SSMD	~195 événements de SSMD	~108 mois	Analyse finale de la SSMD

Référence **KEYNOTE-716**

AI5	SG	~154 événements de SG	~120 mois	1ère AI de de SG
AF	SG	~204 événements de SG	~180 mois	Analyse finale de SG

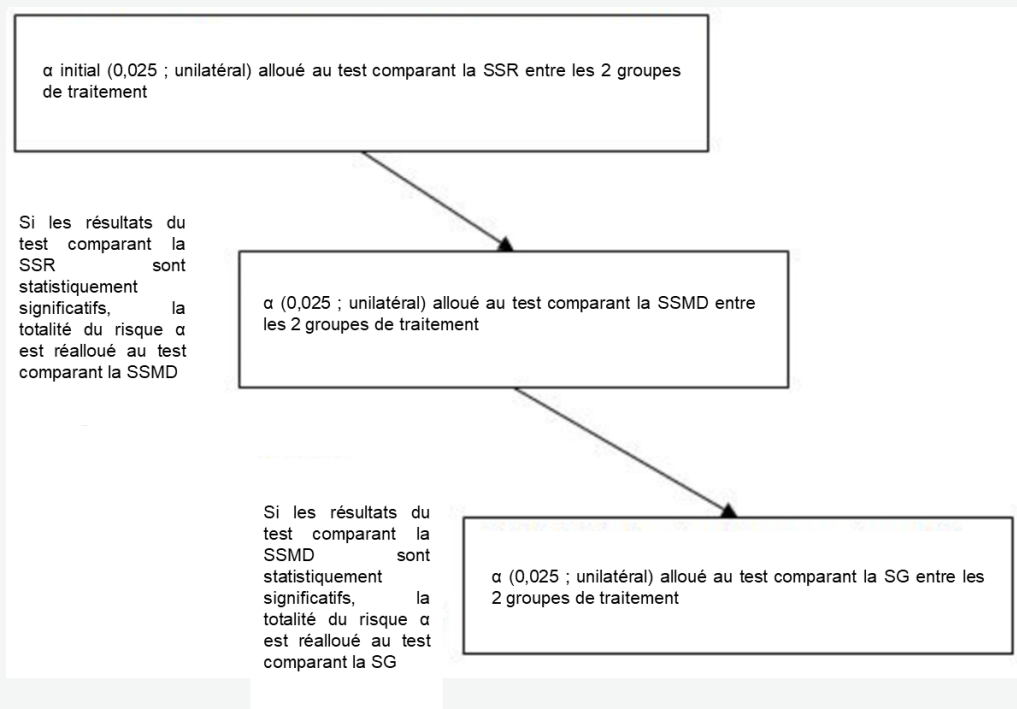
AF : Analyse finale ; AI : Analyse intermédiaire ; SG : Survie globale ; SSMD : Survie sans maladie à distance ; SSR : Survie sans récidive.

Contrôle du risque alpha (analyse séquentielle)

L'erreur globale de type I parmi ces trois hypothèses était strictement, avec un risque α de 0,025 initialement alloué à l'hypothèse testant la SSR. L'étude était considérée positive si les résultats de SSR étaient statistiquement significatifs à l'AI ou à l'AF sous contrôle de la multiplicité.

L'approche graphique de Maurer and Bretz a été utilisée pour hiérarchiser différentes hypothèses et également pour les AI. Selon cette approche, la réallocation de l'erreur de type I à l'hypothèse suivante était autorisée en cas de rejet de l'hypothèse nulle (soit une différence statistiquement significative devait être démontrée entre les deux bars).

La stratégie d'allocation et de réallocation du risque α aux autres hypothèses selon la séquence de test est décrite dans la figure ci-dessous :



SG : Survie globale ; SSMD : Survie sans maladie à distance ; SSR : Survie sans récidive.

Population d'analyse

- Les analyses principales d'efficacité ont été interprétées selon le principe de l'intention de traiter (analyse ITT), définie par l'analyse de l'ensemble des patients randomisés (selon le traitement attribué à la randomisation) ;
- Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population APaT (All Participants-as-Treated) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysées selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude.

Référence	KEYNOTE-716	
	<ul style="list-style-type: none"> Les analyses de qualité de vie ont été conduites sur la population FAS (Full analysis set) définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant complété au moins une évaluation de qualité de vie. <p>Principaux amendements au protocole</p> <p>On dénombre 4 amendements au protocole (dont un après la date de gel de la base de la 1^{ère} analyse du 4 Décembre 2020) qui ne sont pas de nature à impacter les résultats ou leur interprétation.</p>	
	Protocole	Date
	Rationnel et description des changements	
Amendement 01 (global)	18/03/2019	<p>Ajout des 2 critères exploratoires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> critère relatif au délai avant une chirurgie ultérieure (TTSS : Time to subsequent surgery), critère relatif au délai avant une traitement ultérieur (TTST : Time to subsequent therapy). <p>Suppression de l'analyse intermédiaire 6 qui était prévue initialement au protocole</p>
Amendement 02 (UK)	05/08/2019	Sans objet (non implémenté en France car spécifique au Royaume-Uni)
Amendement 03 (global)	28/09/2020	<p>Critères exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suppression du critère relatif au délai avant une chirurgie ultérieure (TTSS : Time to subsequent surgery), Ajout du critère de survie sans récurrence 2 (PRFS2 : Progression/recurrence-free Survival 2). <p>Levée de l'aveugle chez les patients ayant une récurrence mais seulement après consultation et validation du sponsor.</p> <p>Clarification du calendrier des examens d'imagerie</p>
Amendement 04 (global)	11/05/2021	Actualisation du tableau des modifications de posologie et gestion de la toxicité

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 976 patients ont été inclus dans l'étude, dont 487 dans le bras traitement et 489 dans le bras placebo :

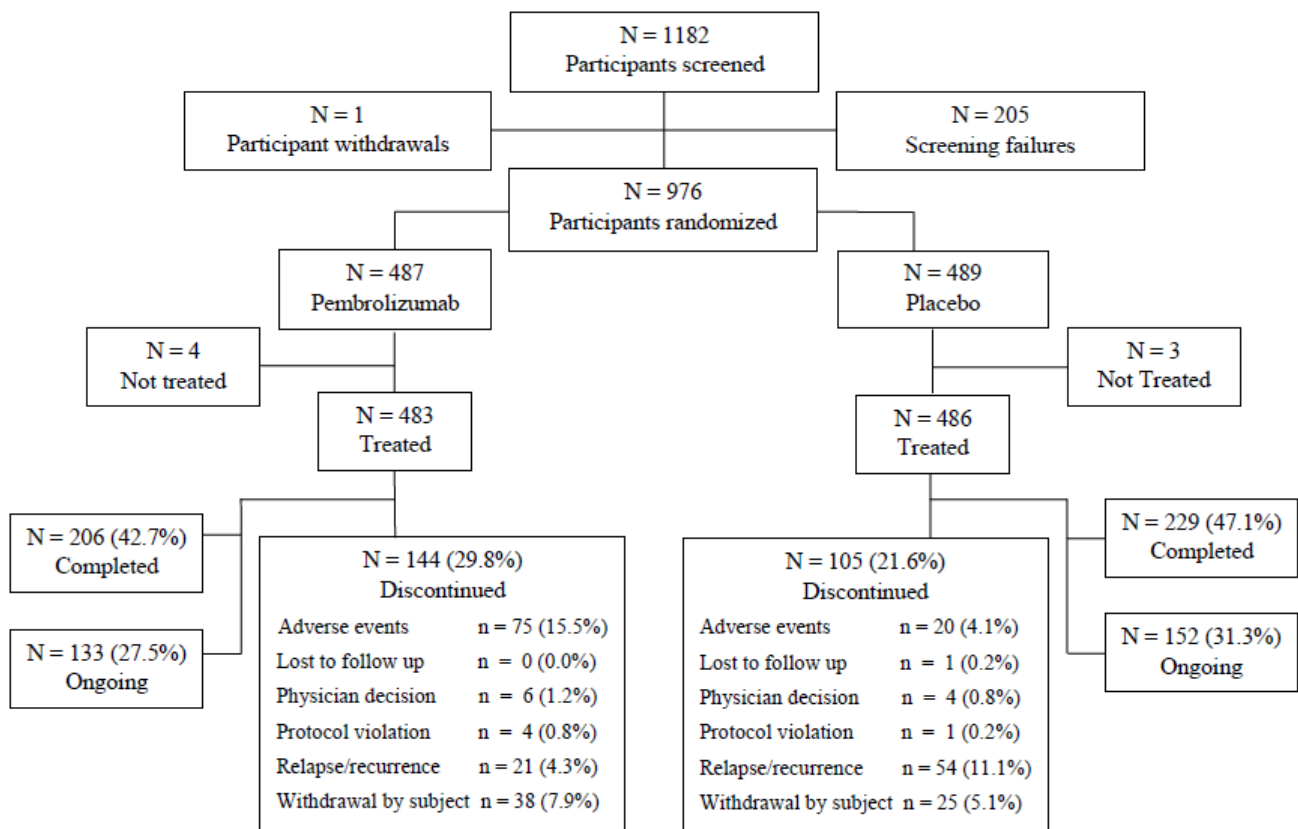


Figure 1 : Disposition des patients – AI1 - (Date de gel de la base : 4 décembre 2020) – Etude KEYNOTE-716

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE-716

Caractéristiques	Groupe Pembrolizumab (N=487)	Groupe Placebo (N=489)	Total (N=976)
Age (ans)			
Médiane (min-max)	60 (16 – 84)	61 (17 -87)	61 (16 -87)
12-17 ans, n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
18-64 ans, n (%)	302 (62,0)	294 (60,1)	596 (61,1)
≥ 65 ans, n (%)	184 (37,8)	194 (39,7)	378 (38,7)
Sexe, n (%)			
Hommes	300 (61,6)	289 (59,1)	589 (60,3)
Origine Ethnique			
Caucasienne	435 (89,3)	439 (89,8)	874 (89,5)
Autres	10 (20,5)	5 (1,0)	15 (1,5)
Données manquantes	42 (8,6)	45 (9,2)	87 (8,9)
Région géographique, n (%)			
Etats-Unis	95 (19,5)	80 (16,4)	175 (17,9)
Hors Etats-Unis	392 (80,5)	409 (83,6)	801 (82,1)
Statut ECOG, n (%)			

0	454 (93,2)	452 (92,4)	906 (92,8)
1	32 (6,6)	35 (7,2)	67 (6,9)
2	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Non applicable	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Stade T, n (%)			
T3a	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
T3b	200 (41,1)	201 (41,1)	401 (41,1)
T4a	113 (23,2)	116 (23,7)	229 (23,5)
T4b	172 (35,3)	172 (35,2)	344 (35,2)
Atteinte ganglionnaire, n (%)			
NX	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
N0	481 (98,8)	487 (99,6)	968 (99,2)
N1C	4 (0,8)	1 (0,2)	5 (0,5)
Stade métastatique			
M0	487 (100,0)	487 (99,6)	974 (99,8)
M1C	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
M1D	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Stade global du cancer			
IIA	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
IIB	309 (63,4)	316 (64,6)	625 (64,0)
IIC	171 (35,1)	169 (34,6)	340 (34,8)
IIIC	4 (0,8)	1 (0,2)	5 (0,5)
IV	0 (0,0)	2 (0,4)	2 (0,2)
Données manquantes	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
Stratification			
Age de 12 à 17ans	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
IIB T3b > 2,0-4,0 mm avec ulcération	199 (40,9)	198 (40,5)	397 (40,7)
IIB T4a > 4,0 mm sans ulcération	112 (23,0)	114 (23,3)	226 (23,2)
IIC T4b > 4,0 mm avec ulcération	175 (35,9)	176 (36,0)	351 (36,0)

→ Survie sans récurrence

La supériorité du pembrolizumab dans la population globale a été démontrée par rapport au placebo sur la SSR dès la première analyse intermédiaire (AI1) correspondant à une durée médiane de suivi de 14,3 mois, (HR=0,65 (IC95% : [0,46 ; 0,92]), p=0,0066 inférieur au seuil prédéfini de 0,01 pour la significativité statistique). Le nombre d'événements sur ce critère a été de 11,1% dans le groupe pembrolizumab versus 16,8% dans le groupe placebo soit une différence de 5,7 points.

Compte-tenu de la supériorité du pembrolizumab par rapport au placebo sur le critère de jugement principal, cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse principale de la SSR selon le plan d'analyse statistique. Des analyses descriptives de suivi ont été réalisées à l'IA2 avec un suivi médian supplémentaire de 6 mois (date de gel de la base au 21 juin 2021) et l'IA3 avec un suivi médian supplémentaire de 12 mois (date de gel de la base au 04 janvier 2022).

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

Tableau 1 : Résultats de survie sans récurrence (SSR) à l'AI1, AI 2 et à l'AI 3 évaluée par un investigateur en aveugle (Analyse en ITT) – Etude KEYNOTE-716

Traitement	N	Nombre d'événements de SSR, n (%)	Estimation Kaplan Meier Médiane en mois ^a (IC 95%)	Pembrolizumab vs. Placebo		
				Hazard Ratio ^b (IC 95%)*	Valeur de p ^c	Seuil de significativité statistique
AI 1 (analyse principale) – Date de gel de base : 04/12/2020						
Pembrolizumab	487	54 (11,1)	NA (22,6 ; NA)	0,65 (0,46 ; 0,92)	0,00658	0,0101
Placebo	489	82 (16,8)	NA (NA ; NA)			
AI 2 (analyse descriptive) – Date de gel de base : 21/06/21						
Pembrolizumab	487	72 (14,8)	NA (NA ; NA)	0,61 (0,45 ; 0,82)	0,00046 (nominal)	NR
Placebo	489	115 (23,5)	NA (29,9 ; NA)			
AI 3 (analyse descriptive) – Date de gel de base : 04/01/22						
Pembrolizumab	487	95 (19,5)	37,2* (NA ; NA)	0,64 (0,50 ; 0,84)	NR	NR
Placebo	489	139 (28,4)	NA (NA ; NA)			

AI : analyse intermédiaire ; HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; NA : Non atteinte ; NR : Non renseigné ; SSR : Survie sans récurrence.

a : Méthode produit-limite (Kaplan Meier) pour les données censurées ; b : Modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron, avec le traitement comme co-variable stratifié par le stade T du mélanome (T3b vs T4a vs. T4b) ; c : Test log-rank stratifié par le stade T du mélanome (T3b vs T4a vs. T4b) ; *IC ajusté à l'AI1 (analyse finale SSR) : HR = 0,65 (IC97,98% : [0,43 ; 0,98]).

Source : Tableau 14.2-2 du rapport de l'étude KEYNOTE-716 (p716v01mk3475_v4), Tableau 11-2 du rapport de l'étude KEYNOTE-716 (p716v02mk3475_0) et Tableau 11-7 du rapport de l'étude KEYNOTE-716 (p716v03mk3475_0).

*Après le 36ième mois, les résultats sont à interpréter avec précaution car l'estimation de Kaplan-Meier de la courbe de la SSR dans le bras pembrolizumab tombe à 0 parce que le dernier participant à risque dans ce bras a un événement donc la médiane a été atteinte mais elle ne peut pas être considérée comme une estimation précise de la médiane de SSR.

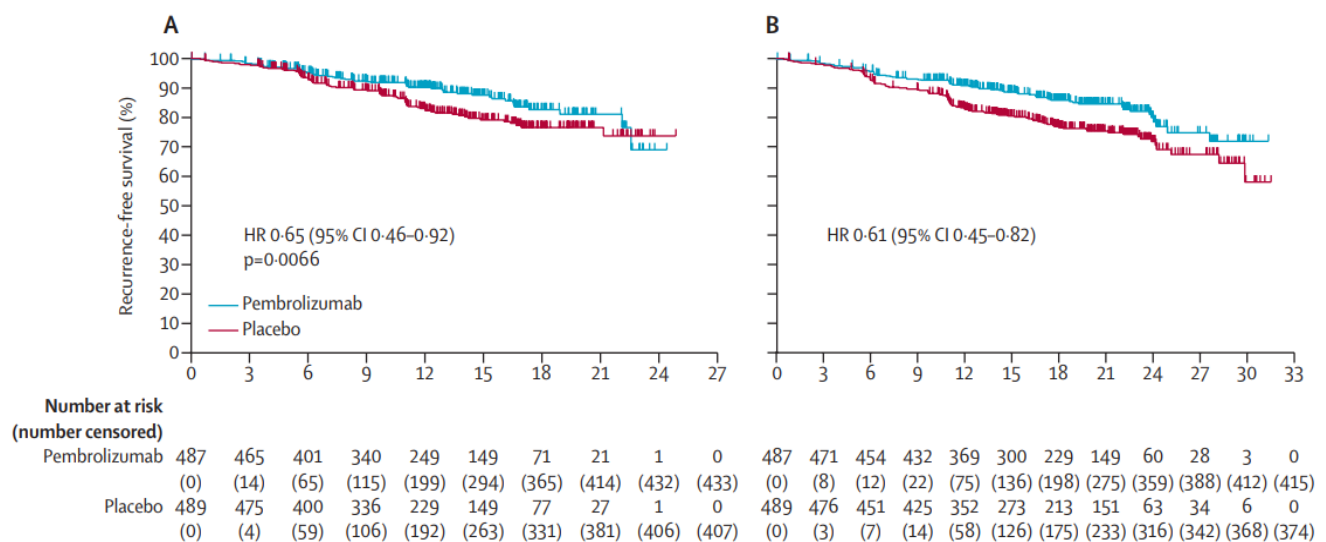


Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie sans récurrence en intention de traiter pour la première analyse intermédiaire (A) et pour la seconde analyse intermédiaire (B).⁴

⁴ Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716) : a randomised, double-blind, phase 3 trial - The Lancet

→ Survie sans métastase à distance (SSMD)

Le seuil de significativité fixé pour le critère de jugement principal ayant été atteint, l'analyse de la DMFS a pu être entreprise conformément à la procédure hiérarchisée préalablement définie.

A la date du cut-off du 4 janvier 2022 (soit une durée médiane de suivi de 26,9 mois), la première analyse de la DMFS (troisième analyse intermédiaire pour le critère principal) a été réalisée après 63 (12,9%) événements dans le bras traitement et 95 (19,4%) événements dans le bras placebo ; aboutissant à un HR⁵ à 0,64 [0,47-0,88]⁶.

A noter que la médiane de survie sans métastases n'était pas atteinte à la date d'extraction des données ; le pourcentage de survie sans métastase à distance (SSMD) après 18 mois a été de 92,7% [89,9-94,7]⁷ dans le bras traitement et de 86,5% [83,1-89,3]⁸ dans le bras placebo.

Tableau 2 : Résultats de SSMD (Analyse en ITT - Date de gel de la base : 04 janvier 2022 (AI3)) – Etude KEYNOTE-716

Traitement	N	Nombre d'événements, n (%)	Estimation Kaplan Meier Médiane ^a (IC 95%)	Pembrolizumab vs. placebo		
				HR ^b (IC 95%) ^b	Valeur de p ^c	Seuil de significativité statistique
Groupe pembrolizumab	487	63 (12,9)	NA (NA ; NA)	0,64 (0,47;0,88)	0,00292	0,0128
Groupe placebo	489	95 (19,4)	NA (NA ; NA)			

AI : analyse intermédiaire ; HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; NA : Non atteinte ; NR : Non renseigné ; SSR : Survie sans récurrence.

a : Méthode produit-limite (Kaplan Meier) pour les données censurées ; b : Modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron, avec le traitement comme co-variable stratifié par le stade T du mélanome (T3b vs T4a vs. T4b) ; c : Test log-rank stratifié par le stade T du mélanome (T3b vs T4a vs. T4b).

Source : Tableau 11-2 du rapport de l'étude KEYNOTE-716 (p716v03mk3475).

Tableau 3 : Taux de SSMD (Analyse en ITT - Date de gel de la base : 04 janvier 2022 (AI3)) – Étude KEYNOTE-716

Taux de SSMD, % (IC95%)	Groupe pembrolizumab (N=487)	Groupe placebo (N=489)
Taux de SSMD à 6 mois	98,3 (96,7 ; 99,2)	96,1 (93,9 ; 97,5)
Taux de SSMD à 12 mois	94,7 (92,3 ; 96,4)	90,2 (87,2 ; 92,5)
Taux de SSMD à 18 mois	92,7 (89,9 ; 94,7)	86,5 (83,1 ; 89,3)
Taux de SSMD à 24 mois	88,1 (84,4 ; 90,9)	82,2 (78,2 ; 85,5)
Taux de SSMD à 30 mois	81,2 (75,9 ; 85,4)	74,0 (68,3 ; 78,9)
Taux de SSMD à 36 mois	77,5 (67,7 ; 84,7)	70,0 (61,9 ; 76,7)

AI : analyse intermédiaire ; IC : Intervalle de confiance ; NA : Non atteinte ; SSR : Survie sans récurrence.

Méthode produit-limite (Kaplan Meier) pour les données censurées.

Source : Tableau 11-3 du rapport de l'étude KEYNOTE-716 (p716v03mk3475).

⁵ Calculé par modèle de Cox stratifié selon le Stade T (T3b vs T4a vs T4b) et gestion des événements simultanés par la méthode d'Efron.

⁶ Intervalle de confiance à 95% correspondant à une p.valeur unilatérale de 0,00292 calculée par log-rank stratifié selon le Stade T (T3b vs T4a vs T4b) pour une p.valeur seuil définie à 0,0096.

⁷ Intervalle de confiance à 95%

⁸ Intervalle de confiance à 95%

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoires (non hiérarchisé) à l'aide de 2 questionnaires : l'EORTC QLQ-C30 et l'EQ-5D-5L. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

A la date de gel de la base du 04 janvier 2022, la population de tolérance était constituée de 483 patients du groupe pembrolizumab et 486 patients du groupe placebo et correspondait à la population APaT définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement expérimental (dont deux patients adolescents).

Seuls 4 patients randomisés dans le groupe pembrolizumab et 3 patients randomisés dans le groupe placebo n'ont pas reçu le traitement d'étude ne permettant donc pas leur inclusion dans la population de tolérance.

L'incidence de l'ensemble des événements indésirables (EI) (95,7% vs. 91,6%) ou EI graves (EIG) (21,3% vs 19,3%) était comparable entre les 2 groupes de traitement.

Les EI de grade 3 à 5 (28,4 % vs 20 %), les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et les EIIP étaient plus fréquents dans le groupe pembrolizumab vs. Placebo (37,7% vs 9,3%).

Aucun EI lié au traitement ayant conduit au décès n'a été rapporté dans le groupe pembrolizumab ni dans le groupe placebo.

Les effets indésirables graves liés au médicament les plus fréquemment rapportés dans le groupe pembrolizumab étaient l'insuffisance surrénale et la colite (rapportés respectivement chez 5 et 4 participants). Il s'agit de deux effets indésirables connus du pembrolizumab.

La nature et la gravité globales des effets indésirables d'intérêt particuliers observés au cours de l'étude étaient similaires au profil de sécurité établi pour le pembrolizumab en monothérapie.

En cohérence avec le profil de tolérance connu du pembrolizumab, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie étaient plus fréquemment rapportées dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (respectivement 17,2% et 10,4% dans le groupe pembrolizumab et respectivement 3,7% et 0,6% dans le groupe placebo).

Moins de 10% des patients du groupe pembrolizumab ont dû arrêter leur traitement en raison d'un EIIP.

→ Conclusion sur la tolérance de l'étude KEYNOTE-716

La nature, la fréquence et la sévérité des événements indésirables (EI) rapportés dans l'étude KEYNOTE-716 étaient cohérentes avec le profil connu du pembrolizumab administré comme traitement adjuvant en monothérapie chez les patients adultes comme chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Aucun EI lié au pembrolizumab n'a conduit au décès d'un des patients.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette étude.

7.4 Résumé & discussion

7.4.1 Stade IIB, IIC ayant eu une résection complète (adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus)

→ Efficacité

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 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]),
- pour le critère secondaire hiérarchisé, la survie sans métastases à distance (SSMD), de la 3^{ème} 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 1^{ère} 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.

→ Qualité de vie

La qualité de vie a fait partie des critères exploratoire et aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

→ Tolérance

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.

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.

→ Discussion

La supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) par rapport au placebo a été démontrée sur la SSR et la SSMD, critères pertinents pour l'évaluation de l'effet d'un traitement à des stades précoces pour lesquels la survie globale (SG) ne peut pas être documentée à court terme. Le délai prévu au plan d'analyse statistique entre la 1ère randomisation et la première analyse de la SG (AI 5) est d'environ 10 ans.

Néanmoins, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de comparateur autre que le placebo, plutôt justifiée à la date de la présente évaluation dans la mesure où le seul comparateur actif historique (interféron) dispose d'une faible efficacité associée à une toxicité importante.
- l'absence de résultat disponible sur la survie globale à cette date d'évaluation.
- le caractère limité des résultats en population pédiatrique (2 patients pour l'étude KEYNOTE-716) et la nécessité de se baser sur l'extrapolation des données adultes.

Par ailleurs on note le développement concomitant d'OPDUALAG (Relatlimab+Nivolumab) dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans ou plus atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec une expression PD-L1 des cellules tumorales < 1 %, qui a eu une autorisation de mise sur le marché par la FDA.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est 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.

7.4.2 Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III ayant eu une résection complète ou bien au stade avancé (non résecable ou métastatique)

→ Discussion

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 réséqué non métastatique.

Les résultats pour l'évaluation du stade avancé (stade IV ou III non résécable) repose 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 résécable.

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.

7.5 Programme d'études

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.

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

→ Études cliniques interventionnelles

Sans objet.

→ Études en vie réelle

[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.

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

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

7.5.3 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

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du mélanome aux stades localisés est à visée curative. Elle repose en 1ère intention sur une chirurgie d'exérèse de la tumeur.

Les marges d'exérèse latérales pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome selon le schéma suivant : marges de sécurité de 0,5 cm pour les mélanomes in situ, de 1 cm pour les tumeurs d'épaisseur >0,1 mm et ≤ 1 mm, de 1 à 2 cm pour les tumeurs d'épaisseur > 1,1 mm et ≤ 2 mm et de 2 cm pour les tumeurs d'épaisseur > 2 cm.

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.

Considérant les développements les plus récents en thérapie adjuvante, l'interféron alpha 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 à d'une toxicité importante⁹. 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) intégrant les résultats de l'essai KEYNOTE-716, propose KEYTRUDA comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant eu une résection complète.

→ Recommandations spécifiques à la pédiatrie.

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.

Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique :

- KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade III ayant eu une résection complète et également le traitement de 1ère intention d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), en pédiatrie (adolescents à partir de 12 ans) au même titre que dans la population adulte.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Pour les stades IIB/IIC

- Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée préventive à l'égard de la récurrence.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il n'existe pas de traitement médicamenteux préconisé à ce stade de la prise en charge (surveillance clinique).
- Il s'agit d'un traitement de première intention dans le cadre d'une thérapeutique adjuvante à la chirurgie.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical non couvert ;
- de la réponse au besoin identifiée ;
- d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité. Avec cependant, des données de survie globale immatures et de qualité de vie exploratoires.
- d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
- de l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie qui n'a pas été étudié ;

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) est important dans l'indication : KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.

9.1.2 Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (localement avancé ou métastatique)

- Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital ;
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative ;
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- Il n'existe pas de traitement médicamenteux préconisé pour cette tranche d'âge ;
- Il s'agit d'un traitement de première ligne du mélanome au stade avancé

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical non couvert ;
- de la réponse au besoin identifiée ;
- d'un impact supplémentaire retenu sur la morbidité au regard de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation du pembrolizumab chez l'adulte au stade avancé (stade IV ou III non résécable). Aucun impact sur la mortalité n'est à ce jour démontré.
- d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
- de l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie qui n'a pas été étudié ;

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) est important dans l'indication : KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement des patients [...] et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement des patients [...] et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

9.1.3 Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III ayant eu une résection complète

- Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée préventive à l'égard de la récurrence.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il n'existe pas de traitement médicamenteux préconisé à ce stade de la prise en charge (surveillance clinique).
- Il s'agit d'un traitement de première intention dans le cadre d'une thérapeutique adjuvante à la chirurgie.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical non couvert ;
- de la réponse au besoin identifiée ;
- d'un impact supplémentaire retenu sur la morbidité au regard de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation du pembrolizumab chez l'adulte au stade III. L'impact sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré.
- d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
- de l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie qui n'a pas été étudié ;

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) est important dans l'indication : KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement des patients [...] et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III, ayant eu une résection complète.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement des patients [...] et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III, ayant eu une résection complète.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Pour les stades IIB/IIC (population ≥12 ans)

Prenant en compte une 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). La répartition par type d'événements suggère que le bénéfice est essentiellement porté par la diminution de risque de métastase à distance (4,7% vs 7,8%).
- de l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'immaturation des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé),

- d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. Les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716 n'a inclus que 2 adolescents, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus,

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.

9.2.2 Pour les stades III résécables et stades avancés chez les adolescents de 12 ans et plus (mélanome non résécable ou métastatique)

Compte tenu :

- d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent,
- de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation du pembrolizumab chez l'adulte aux stades III résécable et avancés (mélanome non résécable ou métastatique),
- des données de tolérance issues de l'étude KEYNOTE-051,

la Commission considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte chez l'adolescent au même titre que chez l'adulte :

- une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du mélanome au stade III résécable,
- une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du mélanome au stade avancé (mélanome non résécable ou métastatique).

9.3 Population cible

→ Extension aux stades IIB et IIC (population adulte et pédiatrique)

La population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints d'un mélanome de stade IIB à IIC ayant eu une résection complète de leur tumeur primaire.

Selon les derniers chiffres de l'INCa, l'incidence du mélanome en France est estimée à 15 513 personnes par an en 2018 dont 19,1% de stade II¹⁰ soit 2 963 patients au stade II pris en charge en France.

Les mélanomes de stade IIB et IIC représentent respectivement 35,8% et 14,6% des mélanomes de stades II¹¹, 1 061 patients au stade IIB et 433 patients au stade IIC¹².

Le traitement chirurgical permettrait une résection complète chez 100% des patients au stade II (avis d'expert). Au total, la population cible de KEYTRUDA dans le cadre de cette extension d'indication est estimée à 1 494 patients par an.

¹⁰ Synthèse estimations nationales incidence et mortalité par cancer- France métropolitaine entre 1990 et 2018_Resultats préliminaires.pdf

¹¹ Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual - PMC (nih.gov)

¹² Étude de marché KANTAR demandée par MSD. 2021.

Ainsi la population cible de KEYTRUDA comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB à IIC ayant eu une résection complète est estimée à 1 494 nouveaux patients par an.

→ **Extension pédiatrique pour les stades III et avancé**

Le mélanome est de survenue rare en population pédiatrique et estimé à 1% des mélanomes avant 17 ans et 0,3% avant la puberté¹³. **Le nombre de patients ainsi concernés serait estimé de 150 par année au maximum.**

Le taux d'incidence aux États-Unis est de 5 cas par millions d'habitants pour la tranche d'âge 0 à 19 ans. La base de données européenne EPIC (Allemagne, Espagne, France, Italie et UK) a colligé 232 cas de mélanomes chez des malades de moins de 20 ans en 2020.

¹³ Mélanome cutané de l'enfant : particularités diagnostiques et thérapeutiques - ScienceDirect

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 juillet 2022. Date d'examen et d'adoption : 19 octobre 2022. Date d'audition du laboratoire : 7 décembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KEYTRUDA (pembrolizumab) 25mg/ml, solution diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (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.</p> <p>27/01/2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>02/05/2017 modifiée le 09/03/2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>04/09/2018 : EI 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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>11/03/2019 : EI en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>26/08/2019 : EI en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>14/11/2019 : EI 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 (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.</p> <p>21/01/2021 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).</p> <p>24/06/2021 : EI en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine 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,</p>

	<p>localement avancé non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.</p> <p>19/10/2021 : EI en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.</p> <p>15/11/2021 : EI en association au lenvatinib, 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.</p> <p>15/11/2021 : EI en association au lenvatinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>24/01/2022 : EI 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.</p> <p>25/04/2022 : EI en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.</p> <p>25/04/2022 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :</p> <p>cancer colorectal non résecable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association ;</p> <p>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 ;</p> <p>cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résecable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.</p> <p>19/05/2022 : EI en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, 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.</p> <p>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 résecable ou métastatique).</p> <p>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.</p>
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang (PRS)</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
<p>Code ATC</p>	<p>L01FF02</p>

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

11. Annexe

11.1.1 Étude keynote-054 (Stade III réséqué)

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.

Pour rappel, l'avis en date du 26 Juin 2019 avait accordé au KEYTRUDA un SMR important et un ASMR III par rapport au placebo dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome cutané de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète au regard des éléments suivants :

- 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.
En effet, 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 IC98,4% : [0,43 - 0,74] $p < 0,0001$). Compte-tenu de la démonstration de la supériorité du pembrolizumab versus placebo en termes de SSR lors de cette analyse intermédiaire, cette dernière était considérée comme l'analyse finale de la SSR.
- l'immaturation 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).

11.1.2 Étude KEYNOTE-001, 002 et 006 (stade IV et III non résécable).

L'avis en date du 6 Mars 2016 avait conclu à un service médical rendu par KEYTRUDA considéré comme important. En raison du niveau de preuve de la démonstration d'efficacité (étude en ouvert, analyses intermédiaires différentes, recherches de doses en phase tardive de développement), KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans cette indication.

11.1.3 Analyse de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité évaluant la robustesse de la SSR étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Les résultats de l'analyse de sensibilité incluant les nouveaux mélanomes primaires comme événement de SSR étaient similaires avec ceux de l'analyse principale (HR=0,64 (IC95% : [0,46 ; 0,88])).

Les résultats de l'analyse de sensibilité effectuée selon différentes règles de censures étaient également cohérents avec ceux de l'analyse principale (HR=0,64 (IC95% : [0,45 ; 0,91]) avec p-value = 0.00594).

La survie sans récurrence de la maladie a été réévaluée lors de la troisième analyse intermédiaire à (date d'évaluation de la SSMD) à titre exploratoire. Il en résulte des résultats toujours cohérents avec les

