

SYNTHÈSE D'AVIS DU COLLEGE DE LA HAS**KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1****Progrès thérapeutique mineur en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome avancé****L'essentiel**

- ▶ KEYTRUDA a l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
- ▶ En l'absence de mutation B-RAF, comme le nivolumab (OPDIVO), il est recommandé en 1^{ère} ligne de traitement.
- ▶ En cas de mutation B-RAF, comme le nivolumab (OPDIVO), sa place en alternative aux thérapies ciblées est actuellement débattue, notamment le profil de patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{ère} ligne.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur :

- En l'absence de mutation B-RAF, le pembrolizumab (KEYTRUDA) et le nivolumab (OPDIVO) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement.
En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.
- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de B-RAF + anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) + trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) + cobimetinib (COTTELIC). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{ère} ligne.
En 2^{ème} ligne de traitement, le pembrolizumab et le nivolumab sont recommandés. L'association dabrafenib + trametinib n'est pas recommandée en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de B-RAF en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
KEYTRUDA, en monothérapie, est un traitement de 1^{ère} ligne chez les patients non porteurs d'une mutation B-RAF et de 2^{ème} ligne chez les patients B-RAF mutés.

Données cliniques

- Dans une étude de phase I/II, dont l'objectif a été d'évaluer l'activité anti-tumorale et la tolérance du pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé avec ou sans mutation B-RAF, naïfs ou en 2^{ème} ligne de traitement, il n'a pas été montré de différence entre les groupes pembrolizumab 2 versus 10 mg/kg toutes les 3 semaines, en termes de réponse objective (critère de jugement principal).
- Dans une autre étude, de phase III, randomisée ouverte, réalisée chez 834 patients, quelle que soit la mutation B-RAF, en 1^{ère} ligne de traitement versus ipilimumab, la médiane de survie sans progression (co-critère principal) a été de 4,1 mois dans le groupe pembrolizumab 10mg/kg/3semaines versus 2,8 mois dans le groupe ipilimumab. A la date d'analyse intermédiaire, pour un suivi médian des patients de 14 mois, le pourcentage d'événements (progression de la maladie ou décès) a été de 61% (170/277) dans le groupe pembrolizumab 10mg/kg/3semaines et 71% (198/278) dans le groupe ipilimumab: HR = 0,59 ; IC95%=[0,48-0,73] ; p<0,00001.
En termes de survie globale, le pourcentage de décès a été de 33% (92/277) dans le groupe pembrolizumab 10mg/kg/3semaines et de 40% (112/278) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,69 ; IC95%=[0,52-0,90] ; p=0,00358 (<p nominal=0,005 prédéfini au protocole).

- Une autre étude de phase II randomisée ouverte, a été réalisée chez 540 patients quelle que soit la mutation B-RAF, en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement versus chimiothérapie, à l'appréciation de l'investigateur (dacarbazine ou temozolomide ou carboplatine+paclitaxel) : lors de l'analyse intermédiaire prévue après que 169 patients soient décédés, le pourcentage d'événements survenus (progression de la maladie ou décès) a été de 72% (129/180) dans le groupe pembrolizumab 2mg/kg/3semaines et 87% (155/179) dans le groupe ipilimumab: HR = 0,57 ; IC95% = [0,45-0,73] ; p<0,0001.
- Le pembrolizumab semble présenter un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies classiques ou que l'ipilimumab. Des événements indésirables graves (grades ≥ 3) ont été rapportés chez 37 à 47% des patients selon les études pour le schéma posologique pembrolizumab 2 mg/kg (posologie de l'AMM), les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhée, colites, pneumopathies, prurit, rashes.
- Aucune valeur seuil d'expression PD-L1 n'est standardisée et validée, celle-ci varie d'une étude à l'autre selon les molécules évaluées. Ce biomarqueur ne peut, en l'état actuel des connaissances, être utilisé à visée pronostique pour apprécier une éventuelle différence selon l'expression de PD-L1.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KEYTRUDA est 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis du collège de la HAS du 16 mars 2016 (CT-14660) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. Le collège de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. Le collège de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »