

Décision n° 2022.0182/DP/SEM du 30 mars 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité KEYTRUDA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA, reçue le 22 décembre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 janvier au demandeur ;
Vu la décision de délégation n°2022.0086 du 17 mars 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA, dans l'indication « 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 uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Les cancers de l'œsophage et les adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne sont de mauvais pronostic. Le pronostic vital des patients est engagé à court terme : la survie médiane à 5 ans est de 14% en France pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome.
- Compte tenu de l'efficacité limitée des polychimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication visée.
- Dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Ce changement est constitué par un gain absolu de survie globale de 4,1 mois et un gain absolu de survie sans progression de 2 mois en faveur de l'association KEYTRUDA + chimiothérapie. Le profil de tolérance est connu. Par ailleurs le plan de développement reposant sur une étude de phase III est adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6) (UCD : 9419723)

du laboratoire MSD France

dans l'indication « 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 uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ».

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

Article 2

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

Article 3

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

Article 4

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

Fait le 30 mars 2022.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****pembrolizumab
KEYTRUDA 25 mg/ml****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la Transparence le 23 mars 2022****Cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique
Secteur : hôpital**

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

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce uniquement dans l'indication suivante :

« 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 uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	5
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2	Existence de traitements appropriés	7
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	20
6.	Recommandation de la Commission	21
7.	Informations administratives et réglementaires	22

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab), dans l'indication de son AMM octroyée le 24/06/2021 : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'oesophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 . », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas fait l'objet d'ATU de cohorte dans cette indication.

Dans son avis du 15 décembre 2021, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une plus restreinte que l'indication de l'AMM : « 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'oesophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 » avec un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)¹.

La Commission a rendu un avis défavorable au remboursement dans le traitement de première ligne d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif de type II ou III (classification Siewert) localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

La demande d'accès précoce concerne une indication plus restreinte que l'indication de l'AMM. Cette indication restreinte est la même que celle retenue dans l'avis de la CT du 15/12/2021.

2. Indication

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

KEYTRUDA, 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'oesophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10

Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

Mélanome

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

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

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 »

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

« 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 »

Cancer colorectal

« KEYTRUDA est indiqué 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) »

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

« 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 (CE)

« 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 »

3. Posologie et mode d'administration

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

Test PD-L1

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par KEYTRUDA basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

[...]

Posologie

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

[...]

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

[...]

Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4 du RCP)

Aucune réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée. KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le tableau 1.

[...]

La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

KEYTRUDA, en monothérapie ou en association, doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables d'origine immunologique de Grade 4 ou de Grade 3 récurrent, sauf indication contraire dans le Tableau 1.

[...]

Mode d'administration

KEYTRUDA est à usage intraveineux. Il doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus.

Pour une utilisation en association, voir le RCP des traitements concomitants. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. du RCP. »

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

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

Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence d'environ 5 450 nouveaux cas en 2018³.

On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :

- le carcinome épidermoïde (CEO), le plus fréquent et,
- l'adénocarcinome.

En 2018, 3 224 cas² atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ont été nouvellement diagnostiqués en France (soit environ 60% de l'ensemble des cancers de l'œsophage) et le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

Le carcinome épidermoïde (CEO) est le plus souvent localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage et ses principaux facteurs de risque sont la consommation d'alcool et le tabac, tandis que l'adénocarcinome se situe le plus souvent au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et à la jonction gastro-œsophagienne. L'incidence du CEO est en baisse (divisée par trois en France entre 1990 et 2018) alors que l'incidence de l'adénocarcinome, surtout liée au reflux gastro-œsophagien et l'obésité a augmenté sur la même période.

Les tumeurs de la jonction oeso-gastrique (JGO) sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JGO selon la classification de Siewert :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JGO ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JGO ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JGO

En l'absence de données comparatives entre les tumeurs sans expression du PD-L1 et les tumeurs avec expression du PD-L1, la valeur pronostique de l'expression du PD-L1 dans le cancer de l'œsophage et ses différents sous-types n'est pas formellement établie.

Le plus souvent asymptomatique aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : la dysphagie, la perte de poids, l'odynophagie.

² Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

Les patients sont généralement diagnostiqués à un stade avancé. Ce cancer est de mauvais pronostic, il engage le pronostic vital des patients à court terme : la survie médiane à 5 ans est de 14% en France³ pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome³.

Conclusion

La spécialité est destinée à traiter des maladies graves, rares et invalidantes.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le plus souvent asymptomatique aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : la dysphagie, la perte de poids, l'odynophagie, la dyspepsie, les douleurs thoraciques ou les signes de saignements gastro-intestinaux.

Le traitement à visée curative des cancers de l'œsophage est une chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel. En cas de tumeur localement avancée ou de terrain défavorable à la chirurgie le traitement à visée curative peut également consister en de la radiochimiothérapie seule éventuellement complétée par une chirurgie de rattrapage en cas de réponse incomplète.

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou un adénocarcinome, localement avancé non résécable (en cas de contre-indication à la radiothérapie) ou au stade métastatique, le recours à un traitement systémique seul (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence. Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association sont le cisplatine, et le 5-fluorouracile^{4,5,6}. D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement⁷.

Actuellement, les adénocarcinomes de la JGO de type I de la classification de Siewert avancé non résécable, ou au stade métastatique sont traités comme les cancers de l'œsophage. Dans certains adénocarcinomes métastatiques de la jonction œsogastrique (JOG) surexprimant HER 2 (15-20% des cas), un traitement par thérapie ciblée (trastuzumab⁸) peut également être proposé en association à une chimiothérapie.

A ce stade de la maladie (non résécable, avancé ou métastatique), la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base sels de platine et de fluoropyrimidines.

4.2.2 Comparateurs 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 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 .

³ Cariou M, Robaszekiewicz M, Bouvier A-M, Bouvier V, Lecoffre C, Lafay L et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020,

⁴ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 1.2022.

⁵ Lordick F., Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016 ;27(5): v50-57.

⁶ Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'oesophage, HAS-INCa, septembre 2011

⁷ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 23/09/2016).

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à HERCEPTIN (trastuzumab) en date du 11 mai 2016.

4.2.2.1 Médicaments

Les sels de platine et le 5-FU sont actuellement les principales molécules recommandées et utilisées dans le cadre des protocoles citées dans le tableau 1 ci-dessous et sans distinction par rapport à la présence ou pas du PD-L1.

Nom (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
FLUORO-URACILE (5FU) (fluorouracile) Roche et génériques	Non	Adénocarcinomes digestifs évolués.	13/07/1994 (inscription)	Important	-	Oui
Génériques du cisplatine	Non	Les indications thérapeutiques sont limitées à : Tumeurs de l'œsophage — [...] — Tumeurs de l'œsophage [...] — cancers de l'estomac. Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.	17/12/2014	Important	ASMR V	Oui

En première ligne de traitement, selon les recommandations française (TNCD) ou américaine (NCCN) et dans la pratique courante, l'oxaliplatine est utilisé notamment dans le protocole FOLFOX comme une option de traitement, il peut donc être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. Ce produit n'a toutefois pas l'AMM dans l'indication du cancer de l'œsophage et du cancer gastrique en France et n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence dans cette indication.

Dans le cas spécifique de la jonction oesogastrique (JOG), chez les patients atteints de cancer de la JOG métastatique surexprimant HER2 (positif), un traitement par thérapie ciblée (trastuzumab) peut également être proposé en association à une chimiothérapie. Dans la mesure où l'indication AMM de KEYTRUDA est limitée aux adénocarcinomes de la JOG HER2 négatif, le trastuzumab (HERCEPTIN) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

La CT a récemment octroyé à OPDIVO (nivolumab) un accès précoce post-AMM⁹ dans son indication d'AMM : en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 . Cette indication est partiellement superposable à celle de KEYTRUDA (pembrolizumab), OPDIVO (nivolumab) peut donc être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent dans une partie de l'indication.

⁹ A la date de cet avis, la demande de remboursement d'OPDIVO dans cette indication est en cours d'instruction

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le sous-groupe de patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé, non résécable, la radio-chimiothérapie est préconisée.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 sont l'ensemble des traitements cités ci-dessus excepté le trastuzumab (HERCEPTIN).

4.2.3 Traitements appropriés

Compte tenu :

- de l'efficacité limitée des polychimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes,
- du développement concomitant d'OPDIVO (nivolumab) dans une indication similaire partiellement superposable. La demande d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) a été déposée le 22/12/2021 avant la décision positive d'accès précoce d'OPDIVO (nivolumab) en date du 24/01/2022. A la date de cette évaluation, OPDIVO n'étant pas pris en charge dans cette indication, il ne peut pas être retenu comme un traitement approprié.

Conclusion

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

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié pour la prise en charge de ces maladies graves, rares et invalidantes, la mise en œuvre du traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu le 24/06/2021 une AMM, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge 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 , KEYTRUDA (pembrolizumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

Cette demande de prise en charge de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans son extension d'indication du traitement de première ligne du 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 repose sur les résultats de l'étude KEYNOTE-590.

Cette étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de cisplatine et 5-fluorouracile (5-FU) par rapport à la chimiothérapie seule. Cette étude a été réalisée chez 749 patients ayant un cancer de l'œsophage (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde) ou un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne Siewert I et HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour leur maladie auparavant (1^{ère} ligne de traitement).

Référence	JM Sun, M A Shah, P Enzinger et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398 : 759-71.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03189719
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie (cisplatine + 5-FU) par rapport à la chimiothérapie seule, en 1 ^{ère} ligne de traitement du cancer de l'œsophage (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde) ou de l'adénocarcinome de la JGO Siewert I, localement avancé non résécable ou métastatique en termes de survie globale et de survie sans progression.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, comparant pembrolizumab en association à une chimiothérapie (cisplatine + 5-FU) versus cette même chimiothérapie + placebo. La randomisation a été effectuée selon un ratio (1:1) et a été stratifiée selon les critères suivants : - la région géographique (Asie vs. le reste du monde) ; - le type histologique (adénocarcinome vs. carcinome épidermoïde) ; - et le statut de performance ECOG (0 vs.1). A noter qu'il n'y a pas eu de stratification selon le seuil d'expression de PD-L1 (score CPS) à la randomisation.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 25/07/2017- 31/05/2019. Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire (analyse principale) : 02/07/2020. Etude en cours. La date de l'analyse finale de la SG est prévue pour le 01/07/2022 Etude conduite dans 168 centres dans 26 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 30 patients). La période de recrutement inclut celle d'une cohorte de 106 patients chinois randomisée selon les mêmes facteurs de stratification.
Principaux critères d'inclusion	— Age ≥ 18 ans, — Adénocarcinome ou carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, confirmé par histologie ou cytologie, OU adénocarcinome de la JGO Siewert I localement avancé ou métastatique HER-2 négatif (les patients avec HER-2 positif connu ne sont pas éligibles et en cas de statut HER-2 inconnu le centre devait procéder à une recherche selon la pratique standard locale) — Lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1, telle qu'évaluée radiologiquement par l'investigateur, — Statut de performance ECOG de 0 ou 1, — Tissu tumoral disponible (nouvellement obtenu ou archive) pour la détermination du seuil d'expression de PD-L1 par immunohistochimie. L'expression PD-L1 était évaluée de façon centralisée.

Schéma de l'étude	Évaluation de l'état de santé Évaluation de l'état de santé</
--------------------------	--

	-Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la randomisation et la 1ère progression (selon les critères RECIST v1.1) ou la survenue du décès du patient quelle qu'en soit la cause. La SSP a été évaluée dans les populations : population épidermoïde, population CPS ≥ 10, population globale. La SG et la SSP ont été analysées selon le principe de l'intention de traiter (ITT).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires hiérarchisés : – Taux de réponse globale (TRG) évaluée par l'investigateur, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon les critères RECIST v1.1 dans la population totale. Autres critères de jugement secondaires (exploratoires) : – Taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 dans les populations épidermoïde CPS ≥ 10, épidermoïde et CPS ≥ 10. – Durée de la réponse évaluée par l'investigateur, définie pour les patients présentant une RC ou une RP, comme le délai entre la date de la 1ère réponse (RC ou RP) documentée et la date de progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue du décès du patient quelle qu'en soit la cause. La durée de la réponse était évaluée dans les populations épidermoïde CPS ≥ 10, épidermoïde, CPS ≥ 10 et globale. – Tolérance – Qualité de vie dans les populations épidermoïde CPS ≥ 10, épidermoïde, CPS ≥ 10 et globale

4.5.2.1 Efficacité

Effectifs

Au total, 749 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio (1:1) :

- n= 373 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ont reçu du pembrolizumab 200 mg le jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association au cisplatine 80 mg/m² IV le jour 1 de chaque cycle de trois semaines jusqu'à six cycles et du 5-FU 800 mg/m² IV par jour du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration de 5-FU;
- n= 376 patients dans le groupe chimiothérapie ont reçu un placebo le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association au cisplatine 80 mg/m² IV le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines jusqu'à six cycles et 5-FU 800 mg/m² IV par jour du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration de 5-FU.

A la date du gel de la base (2 juillet 2020), 87,9% (n=328/373) du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 95,5% (n=359/376) du groupe chimiothérapie avaient arrêté le traitement de l'étude. Les principales raisons d'arrêt de traitement étaient : la progression de la maladie ([n=204/373] dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et [n=239/376] dans le groupe chimiothérapie) et les événements indésirables ([n=49/373] dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et [n=44/376] dans le groupe chimiothérapie).

Les populations considérées pour les analyses d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance sont résumées dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Populations d'analyse (Date de gel de la base : 2 juillet 2020)– Étude KEYNOTE-590

	Groupe pembrolizumab chimiothérapie	Groupe + chimiothérapie	Total
Patients randomisés dans l'étude, n	373	376	749*
Populations d'analyse de l'efficacité selon le principe d'analyse en ITT, n (%)			
Population globale	373 (100)	376 (100)	749 (100)
Population épidermoïde	274 (73,4)	274 (72,9)	548 (73,2)
Population CPS ≥ 10 (AMM)	186 (49,9)	197 (52,4)	383 (51,1)
Population épidermoïde CPS ≥ 10	143 (38,3)	143 (38,0)	286 (38,2)
Population d'analyse de la tolérance, n (%)			
Population ASaT	370 (99,2)	370 (98,4)	740 (98,8)
Population d'analyse de la qualité de vie, n (%)			
Population PRO FAS	366 (98,1)	364 (96,8)	730 (97,5)

* Inclus des patients recrutés dans la cohorte globale (n=711) et ceux de l'étude d'extension en Chine (n=38).

CPS : Combined positive score ; ITT : Intention de traiter ; ASaT : All Subjects as Treated ; PRO FAS : Patient reported outcome Full analysis set.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans la population totale de l'étude (n= 749) étaient majoritairement des hommes (83,4%), de la région d'Asie (52,5%) et d'un âge médian de 63 ans (min-max : 27-94). Les patients présentaient presque exclusivement un score ECOG 0 ou 1.

Concernant les caractéristiques de leur maladie, 73,2% d'entre-eux étaient atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et 26,8 % d'un adénocarcinome (de l'œsophage pour 14,7% et de la JGO pour 12,1%). Ils étaient majoritairement atteints d'un cancer de stade métastatique (91,2%).

Il convient de noter que les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1. A l'inclusion, 383 patients (51,1%) avaient un seuil d'expression PD-L1 CPS ≥ 10 et 347 patients (46,3%) avaient un seuil d'expression PD-L1 CPS <10.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2 ci-après

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Étude KEYNOTE-590

Caractéristiques	Population Totale		
	Groupe pembrolizumab chimiothérapie (N=373)	Groupe + Chimiothérapie (N= 376)	Total (N=749)
Age (ans)			
Médiane (min-max)	64,0 (28 - 94)	62,0 (27 - 89)	63,0 (27 - 94)
≥ 65 ans, n (%)	172 (46,1)	150 (39,9)	322 (43,0)
Sexe, n (%)			
Hommes	306 (82,0)	319 (84,8)	625 (83,4)
Région géographique, n (%)			
Asie	196 (52,5)	197 (52,4)	393 (52,5)

Reste du monde	177 (47,5)	179 (47,6)	356 (47,5)
Histologie, n (%)			
Adénocarcinome	99 (26,5)	102 (27,1)	201 (26,8)
— de l'œsophage	58 (15,5)	52 (13,8)	110 (14,7)
— de la JGO	41 (11,0)	50 (13,3)	91 (12,1)
Carcinome épidermoïde	274 (73,5)	274 (72,9)	548 (73,2)
Statut de la maladie, n (%)			
Métastatique	344 (92,2)	339 (90,2)	683 (91,2)
Localement avancé non résécable	29 (7,8)	37 (9,8)	66 (8,8)
Niveau d'expression de PD-L1 (CPS), n (%)			
CPS ≥ 10	186 (49,9)	197 (52,4)	383 (51,1)
CPS < 10	175 (46,9)	172 (45,7)	347 (46,3)
Données manquantes ou non évaluable	12 (3,2)	7 (1,9)	19 (2,5)
Score ECOG			
0	149 (39,9)	150 (39,9)	299 (39,9)
1	223 (59,8)	225 (59,8)	448 (59,8)
2	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)

A la date de la première analyse intermédiaire (cut-off du 02 juillet 2020), le suivi médian a été de 12,6 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie et de 9,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

Critères de jugements principaux : SG et SSP dans différentes populations (épidermoïde, épidermoïde CPS ≥ 10, population totale, population totale CPS ≥ 10)

— Survie globale (SG)

La supériorité du groupe pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule en termes de SG a été démontrée dans la population épidermoïde CPS ≥ 10 (hypothèse H1 : HR = 0,57 [0,43 ; 0,75], $p < 0,0001$), puis dans la population épidermoïde quel que soit le seuil d'expression du PD-L1 (hypothèse H2 : HR = 0,72 [0,60 ; 0,88], $p < 0,0006$).

Conformément au plan d'analyse statistique, compte-tenu du rejet des hypothèses nulles (H1 et H2), l'hypothèse H3 de supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule a pu être testée pour la SG dans la population CPS ≥ 10 (population AMM).

Les résultats sont présentés ci-après :

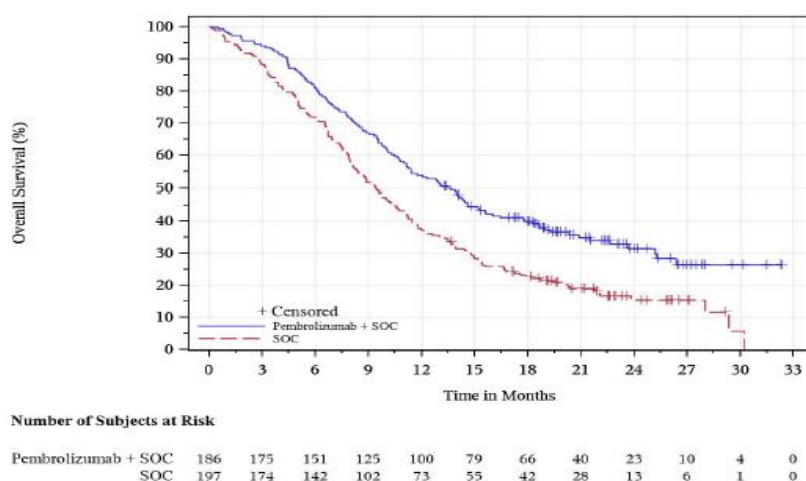
Traitement	N	Nombre d'événements (%)	Médiane en mois (IC95%)	vs. Contrôle			
				Hazard (IC 95%)b	Ratio	Valeur de pc	Seuil de signifi- cativité statis- tique
Patients cancer épidermoïde avec PD-L1 CPS ≥10 – H1 Hypothèse de supériorité testée à l'AI							
Pembrolizumab + CT	143	94 (65,7)	13,9 (11,1 ; 17,7)	0,57 (0,43 ; 0,75)		<0,0001	<0,0067
CT	143	121 (84,6)	8,8 (7,8 ; 10,5)				

Patients cancer épidermoïde, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 – H2 Hypothèse de supériorité testée à l'AI							
Pembrolizumab + CT	274	190 (69,3)	12,6 (10,2 ; 14,3)	0,72 (0,60 ; 0,88)	0,0006	<0,01003	
CT	274	222 (81,0)	9,8 (8,6 ; 11,1)				
Population totale avec PD-L1 CPS ≥10 – H3 Hypothèse de supériorité testée à l'AI (population AMM)							
Pembrolizumab + CT	186	124 (66,7)	13,5 (11,1 ; 15,6)	0,62 (0,49 ; 0,78)	<0,0001	<0,01421	
CT	197	165 (83,8)	9,4 (8,0 ; 10,7)				
Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 –H4 Hypothèse de supériorité testée à l'AI							
Pembrolizumab+ CT	373	262 (70,2)	12,4 (10,5 ; 14,0)	0,73 (0,62; 0,86)	<0,0001	<0,002	
CT	376	309 (82,2)	9,8 (8,8 ; 10,8)				
a Méthode de Kaplan-Meier. b HR et IC 95% associé : modèle de Cox stratifié ; c Valeur de p en situation unilatérale, test de log-rank							

- SG dans la population de l'AMM : SG chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 10

A la date de la première analyse intermédiaire (analyse principale du 02/07/2020), 289 décès étaient survenus (124/186 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 165/197 dans le groupe chimiothérapie seule). La médiane de survie globale a été de 13,5 mois (IC95% : [11,1 ; 15,6]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 9,4 mois (IC95% : [8,0 ; 10,7]) dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de + 4,1 mois en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,62 ; IC95% : [0,49 ; 0,78], $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini de 0,01414 pour cette analyse intermédiaire. Cette analyse intermédiaire étant significative, elle est considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au protocole de l'étude.

Figure 1. Courbes de survie globale (Population CPS ≥ 10 ; Analyse en ITT - Date de gel de la base : 02 juillet 2020) – Etude KEYNOTE-590



L'ensemble des analyses exploratoires en sous-groupe dans cette population de l'AMM et celle concernant le sous-groupe de patients avec PD-L1 CPS <10 (non préspecifié au protocole) sont présentés à titre informatif en annexe.

- Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur

La supériorité du groupe pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule en termes de SSP a été démontrée dans la population épidermoïde (hypothèse H5 : HR=0,65 [0,54 ; 0,78], $p < 0,0001$).

Compte-tenu du rejet de l'hypothèse nulle (H5), et conformément au plan d'analyse statistique, l'hypothèse H6 de supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule a pu être testée pour la SSP dans la population CPS ≥ 10 (population AMM).

Les résultats sont présentés ci-après.

Traitement	N	Nombre d'événements (%)	Médiane en mois (IC95%)	vs. Contrôle			
				Hazard (IC 95%) ^b	Ratio	Valeur de p ^c	Seuil de signifi- cativité statis- tique
Patients cancer épidermoïde, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 – H5 Hypothèse de supériorité testée à l'AF							
Pembrolizumab + CT	274	219 (79,9)	6,3 (6,2 ; 6,9)	0,65 (0,54 ; 0,78)		0,0001	<0,002
CT	274	244 (89,1)	5,8 (5,0 ; 6,1)				
Population totale avec PD-L1 CPS ≥10 – H6 Hypothèse de supériorité testée à l'AF (population AMM)							
Pembrolizumab + CT	186	140 (75,3)	7,5 (6,2 ; 8,2)	0,51 (0,41 ; 0,65)		<0,0001	<0,002
CT	197	174 (88,3)	5,5 (4,3 ; 6,0)				
Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 –H7 Hypothèse de supériorité testée à l'AF							
Pembrolizumab+ CT	373	297 (79.6)	6,3 (6,2 ; 6,9)	0,65 (0,55; 0,76)		<0,0001	<0,025
CT	376	333 (88.6)	5,8 (5,0 ; 6,0)				
a Méthode de Kaplan-Meier.							
b HR et IC 95% associé : modèle de Cox stratifié ;							
c Valeur de p en situation unilatérale, test de log-rank							

- SSP dans la population de l'AMM : SSP chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 10

A la date de la première analyse intermédiaire (analyse principale du 02/07/2020), 314 événements étaient survenus (140/186 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 174/197 dans le groupe chimiothérapie seule. La médiane de survie sans progression a été de 7,5 mois (IC95% : [6,2 ; 8,2]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,5 mois (IC95% : [4,3 ; 6,0]) par rapport à la chimiothérapie seule, soit un gain absolu de + 2 mois en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,51 (IC95% : [0,41 ; 0,65]), $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini de 0,002.

Cette analyse intermédiaire était l'analyse finale de la survie sans progression conformément au protocole de l'étude.

L'ensemble des analyses exploratoires en sous-groupe dans cette population de l'AMM et celle sous-groupe de patients avec PD-L1 CPS < 10 (non préspecifié au protocole), sont présentés à titre informatif en annexe.

Au final, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP pour toutes les populations prédéfinies de l'étude.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec gestion de la multiplicité des analyses) : taux de réponse globale (TRG) dans la population totale

L'hypothèse de supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule a pu être testée pour le TRG dans la population globale conformément au plan d'analyse statistique.

Le taux de réponse globale a été supérieur avec le pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (45,0% vs. 29,3%), soit une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini de 0,025) en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie.

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

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur certains de ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif et sont purement exploratoires :

- Taux de réponse globale (TRG) : l'analyse dans la population CPS ≥ 10 a suggéré un taux de réponse globale de 51,1% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 26,9% dans le groupe chimiothérapie seule.
- Durée de réponse (DRO) : l'analyse dans la population CPS ≥ 10 de la durée médiane de réponse a suggéré une durée de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 5,6 mois chimiothérapie seule.

4.5.2.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée par les auto-questionnaires de la European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) : EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ OES18 dans l'étude KEYNOTE-590 en tant que critère de jugement secondaire non hiérarchisé.

Ces deux auto-questionnaires ont évalué la variation du score de santé global EORTC QLQ-C30 et 3 des scores de symptômes pré-spécifiés (dysphagie, reflux et douleur) de l'auto-questionnaire EORTC QLQ-OES18.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

De ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

4.5.2.3 Tolérance

Ensemble des EI :

La presque totalité des patients ont eu au moins un EI au cours de l'étude : 100% des patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 99,5% des patients du groupe chimiothérapie.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 25\%$ des patients dans un des deux groupes) ont été :

- Majoritairement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie : nausée (67,3% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. 62,7% dans le groupe chimiothérapie), diminution de l'appétit (44,3% vs. 38,1%), fatigue (40,3% vs. 34,1%), diminution du nombre de neutrophiles (37,6% vs. 30,0%), diarrhée (36,5% vs. 33,2%), vomissement (34,1% vs. 31,6%), stomatite (27,0% vs. 25,7%), neutropénie (26,2% vs. 24,3%) et diminution du nombre de leucocytes (26,2% vs. 18,6%).

- Majoritairement dans le groupe chimiothérapie seule : anémie (50,5% vs. 56,2%), constipation (40,0% vs. 40,3%)

Evènements indésirables de grades ≥ 3

La proportion de patients avec des EI de grade 3 à 5 a été de 85,9% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. 83,2% dans le groupe chimiothérapie.

Les EI de grade 3 à 5 les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ des patients quel que soit le groupe de traitement) étaient les suivants : diminution du nombre de neutrophiles (24,1% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. 17,3% dans le groupe chimiothérapie) ; anémie (17,0% vs. 21,9%) ; neutropénie (14,6% vs. 16,5%) ; hyponatrémie (12,2% vs. 11,1%).

EI grave (EIG) :

La proportion de patients avec des EIG a été comparable entre les 2 groupes de traitement : 55,4% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. 55,1% dans le groupe chimiothérapie.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients quel que soit le groupe de traitement) ont été les suivants : pneumonie (10,3% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. 8,6% dans le groupe chimiothérapie), dysphagie (4,6% vs. 3,5%), pneumopathie (3,2% vs. 0%), insuffisance rénale aiguë (3,0% vs. 1,6%), pneumopathie d'inhalation (3,0% vs. 1,9%), neutropénie fébrile (2,4% vs. 3,5%), vomissement (2,4% vs. 1,6%), déshydratation (1,6% vs. 2,2%), diminution des thrombocytes (1,4% vs. 2,7%) et anémie (0,8% vs. 2,7%).

Arrêt de traitement :

La proportion de patients avec des EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un des médicaments constituant le traitement a été de 24,3% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 20,0% dans le groupe chimiothérapie.

Décès :

Au total, 9 décès dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 5 dans le groupe chimiothérapie étaient dus à un EI lié aux traitements. Dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie, les 9 EI liés au traitement ayant conduit au décès étaient les suivants : syndrome de défaillance multi-organes, embolie pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle, pneumopathie inflammatoire, neutropénie fébrile, pneumonie, insuffisance rénale aiguë, diarrhée et insuffisance hépatique. Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait des 5 EI suivants : sepsis, maladie pulmonaire interstitielle, neutropénie fébrile, syndrome de défaillance multi-organes et décès de cause indéterminée.

Evènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) :

La proportion de patients avec des EIIP a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (25,7%) par rapport au groupe chimiothérapie (11,6%). HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation 25/34 Avis version définitive

L'hypothyroïdie, la pneumopathie inflammatoire et l'hyperthyroïdie ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie (10,8%, 6,2% et 5,7% respectivement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 6,5%, 0,5% et 0,8% respectivement dans le groupe chimiothérapie).

4.5.3 Plan de développement

Études cliniques interventionnelles :

Le plan de développement de pembrolizumab faisant l'objet de la demande d'AP repose déjà sur une étude de phase III comparative. Aucune autre étude de phase III n'est prévue dans cette même indication.

4.5.4 Conclusion

Il a été démontré dans l'étude KEYNOTE-590, la supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) pour toutes les sous-populations pré-définies dans l'étude.

L'indication AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur les résultats d'un sous-groupe de cette étude : patients avec CPS ≥ 10 (n=383) qui représentait environ la moitié de l'effectif de l'étude (51%) et pour lequel la supériorité a été démontrée sur les critères de jugement principaux de survie globale et de survie sans progression. Ainsi, dans ce sous-groupe, à la date de la première analyse intermédiaire (analyse principale du 02/07/2020), avec un suivi médian de 12,6 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie et de 9,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule :

- La médiane de survie globale a été de 13,5 mois (IC95% : [11,1 ; 15,6]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 9,4 mois (IC95% : [8,0 ; 10,7]) dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de + 4,1 mois en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,62 ; IC95% : [0,49 ; 0,78], $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini de 0,01414 pour cette analyse intermédiaire.

- La médiane de survie sans progression a été de 7,5 mois (IC95% : [6,2 ; 8,2]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,5 mois (IC95% : [4,3 ; 6,0]) dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de + 2 mois en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,51 (IC95% : [0,41 ; 0,65]), $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini de 0,002.

L'incidence des EI du groupe pembrolizumab + chimiothérapie a été comparable à celle de la chimiothérapie seule (100% vs. 99,5%). La fréquence des événements indésirables de grades 3-5 (85,9% vs. 83,2%) et des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitements (24,3% vs. 20,0%) a été en légère augmentation. Par ailleurs, des événements indésirables particuliers liés à l'immunothérapie ont été rapportés (réactions indésirables d'origine immunologique identifiés comme risques importants dans le PGR).

La portée des résultats de cette étude de phase III, randomisée en double aveugle avec mise en œuvre d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha pour les critères principaux dans toutes les populations prédéfinies) versus un comparateur cliniquement pertinent (la chimiothérapie) doit néanmoins prendre en compte les points suivants :

- La transposabilité incertaine des résultats. En effet, **seuls les patients avec un score de performance ECOG 0 ou 1 et les patients avec un adénocarcinome de la jonction œsogastrique (JOG) Siewert de type 1 ont été inclus**. Or l'indication octroyée par l'AMM est plus large.

- La valeur pronostique du marqueur PDL-1 dans le cancer de l'œsophage et ses différents sous-types (épidermoïde et adénocarcinome) n'est pas formellement établie ;

- Il n'y a pas eu de stratification à la randomisation selon le seuil d'expression PD-L1 et les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1.

- La méthodologie de l'étude ne permet pas de quantifier l'apport formel de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'association. Pour rappel, l'étude KEYNOTE 181 n'a pas démontré de bénéfice sur la SG de la monothérapie par pembrolizumab versus des chimiothérapies aux choix de l'investigateur dans le traitement de 2^{ème} ligne du cancer de l'œsophage.

- Le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire à caractère exploratoire, sans contrôle du risque alpha).

- La commission regrette le changement du critère de jugement avec une évaluation de la progression de la maladie en aveugle par le CRI par celui d'une évaluation par l'investigateur.

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par l'AMM (en post -AMM) et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge constituée par KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la prise en charge 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 ;

- la supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans le sous-groupe des patients avec CPS ≥ 10 :

- La médiane de survie globale a été de 13,5 mois (IC95% : [11,1 ; 15,6]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 9,4 mois (IC95% : [8,0 ; 10,7]) dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de + 4,1 mois en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,62 ; IC95% : [0,49 ; 0,78], $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini de 0,01414 pour cette analyse intermédiaire ;
- La médiane de survie sans progression a été de 7,5 mois (IC95% : [6,2 ; 8,2]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,5 mois (IC95% : [4,3 ; 6,0]) dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de + 2 mois en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,51 (IC95% : [0,41 ; 0,65]), $p < 0,0001$ inférieur au seuil prédéfini de 0,002.

- le profil de tolérance connu du pembrolizumab ;

- et d'un plan de développement adapté.

Critères présumant le caractère innovant

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

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

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

5. Conclusions de la Commission

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Ces cancers sont de mauvais pronostic et le pronostic vital des patients à court terme : la survie médiane à 5 ans est de 14% en France pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome

- Compte tenu de l'efficacité limitée des polychimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes et du développement concomitant d'OPDIVO (nivolumab) dans une indication similaire mais seulement partiellement superposable et non pris en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication visée.
- Dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité : gain absolu de survie globale de 4,1 mois et gain absolu de survie sans progression de 2 mois en faveur de l'association pembrolizumab + chimiothérapie. Le profil de tolérance est connu. Le plan de développement reposant sur une étude de phase III est adapté par ailleurs.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication : 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, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10

6. Recommandation de la Commission

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

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 07/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 23/03/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6) (UCD : 9419723)
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 24/06/2021 AMM associée un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L01XC18