
KEYTRUDA (pembrolizumab)

Autorisation d'accès précoce

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

Rapport périodique #1

Période du 7 avril 2022 au 14 septembre 2022

1- Introduction

Le [30/03/2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM pour le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « 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'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 ».

La mise à disposition de KEYTRUDA dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a débuté le 07/04/2022. (I.e. date de mise en ligne de la plateforme de demande d'accès au traitement et de collecte de données).

L'indication de KEYTRUDA visée par la décision d'autorisation d'accès précoce est restreinte par rapport à celle de l'AMM mais superposable à celle pour laquelle, le 15 décembre 2022, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en octroyant un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) III.

En effet, KEYTRUDA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 24 juin 2021 pour 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 ».

2- Données recueillies

Ce résumé présente les résultats de l'analyse des données collectées dans le cadre du dispositif de l'accès précoce post-AMM. Les analyses sont basées sur les données des patients pour lesquels un formulaire de demande d'accès au traitement a été dûment complété et validé (signé à la fois par le médecin et le pharmacien), entre le 7 avril 2022 et le 14 septembre 2022 (date du gel de la base).

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Durant la période concernée, les demandes d'accès précoce ont été reçues pour KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec une chimiothérapie pour 203 patients.
- Au total, 174 demandes ont été validées et 29 ont été refusées pour les motifs suivants : vingt-deux demandes (75,9%) ne comportaient pas la double signature du médecin et du pharmacien conformément aux exigences des autorités et 7 patients (24,1%) n'étaient pas éligibles.
- Les raisons d'inéligibilité des 7 patients étaient les suivantes :
 - Quatre patients ne respectaient pas le critère "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 de type I (classification de Siewert) dont les tumeurs expriment PD-L1 avec une CPS ≥ 10 ".
 - Deux patients avaient déjà reçu une autre ligne de traitement dans une maladie localement avancée ou métastatique.
 - Un patient présentait une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales et médicales des patients porte sur un total de 174 patients adultes pour lesquels une demande d'accès au traitement a été validée.

Au total :

- La majorité des patients sont des hommes (n= 134, 77%).
- L'âge médian est de 68 ans (intervalle interquartile (IQR) de 61 à 74 ans).
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients est de $22,9 \pm 4,5$ Kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montre que 95 patients (54,6 %) ont une corpulence normale, 39 (22,4 %) sont en surpoids, 30 (17,2 %) sont en insuffisance pondérale et 10 (5,7 %) sont obèses.

Caractéristiques de la maladie

Parmi les 174 patients :

- Le délai médian entre le diagnostic primaire de carcinome de l'œsophage et l'accès au traitement KEYTRUDA (pembrolizumab) a été de deux mois (0.9 - 9.0 mois IQR) ;
- Pour les 83 patients dont le diagnostic primaire de carcinome de l'œsophage a été posé après la mise à disposition de l'accès précoce le délai médian a été d'un mois (0.7 - 1.6 mois IQR) ;

- 127 patients (73,0%) présentent un carcinome épidermoïde de l'œsophage, 25 (14,4%) un adénocarcinome de l'œsophage et 23 (13,2%) un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (GEJ) ;
- Le score de performance ECOG est de 0 pour 54 (31,0%) patients, de 1 pour 107 (61,5%) patients et supérieur ou égal à 2 pour 13 patients (7,5%).
- Le stade de la maladie est métastatique chez 138 patients (79,3%) tandis que le stade localement avancé / non résécable a été diagnostiqué chez 36 patients (20,7%) ;
- Plusieurs localisations des métastases sont observées chez les 138 patients ayant un carcinome métastatique, les plus fréquentes sont situées au niveau des poumons (44 patients, 31,9%), puis du foie (36 patients, 26,1%) et des os (25 patients, 18,1%).

Caractéristiques des prescripteurs

Les 147 prescripteurs de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de cet accès précoce, sont des médecins oncologues pour 73,5% (n=108) d'entre eux exerçant dans 130 centres.

Leur lieu d'exercice, extrait de la base de données gouvernementale¹ classant les centres en fonction de leur numéro FINESS, se répartit de la manière suivante :

- 36,2% dans des Centres Hospitaliers ;
- 33,8% dans des établissements de Soins de Courte Durée ;
- 16,9% dans des Centres Hospitaliers Régionaux ;
- 9,2% dans des Centres de Lutte contre le Cancer ;
- 1,5 % dans des établissements de soins de longue durée ;

Les régions de France les plus représentées, en nombre de centres, dans cet accès précoce sont Auvergne-Rhône-Alpes (19 centres), les Hauts-de-France (15 centres), la Provence-Alpes-Côte d'Azur (15 centres) et l'Île-de-France (13 centres). Le nombre de centres est plus faible dans les départements d'outre-mer avec trois centres participants à La Réunion.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Lors de la demande d'accès au traitement, KEYTRUDA (pembrolizumab) a été prescrit à 71 patients (40,8%) avec une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines et à 103 patients (59,2%) avec une posologie de 400 mg toutes les 6 semaines.

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

c. Traitements antérieurs spécifiques du cancer de l'œsophage

Parmi les 174 patients traités dans le cadre du dispositif de l'accès précoce, 61 (35,1%) avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer de l'œsophage. Un même patient a pu avoir recours à un ou plusieurs traitements antérieurs.

Parmi les 61 patients préalablement traités :

- La majorité 53 (86,9%) a reçu un traitement néoadjuvant ou per-opératoire : parmi lesquels 44 patients ont eu une chimiothérapie concomitante à une radiothérapie (83,0%), 8 d'entre eux (15,1%) ont reçu une chimiothérapie seule, et le dernier patient a été traité par radiothérapie seule.
- Le traitement adjuvant a été prescrit comme traitement préalable pour 11 des 61 patients inclus (18,0%), parmi lesquels 7 (63,6%) ont reçu une chimiothérapie seule.
- 7 patients (11,5 %) ont été opérés précédemment.

d. Traitements concomitants anticancéreux au cours de l'accès précoce

Une majorité de patients (97,7 %), ne prenait pas de traitements concomitants et/ou de soins de support.

e. Interruption définitive du traitement

Au moment du gel de la base, cinq mois après le début du programme, 10 patients avaient interrompu le traitement.

- Pour 7 d'entre eux, l'interruption définitive du traitement est due à leur décès. La plupart des sept décès étaient liés à la progression de la maladie (5/7). Quant aux deux autres décès (non liés à un effet indésirable), l'un est dû à une pneumonie par aspiration, l'autre à une raison inconnue.
- Pour les 3 autres, elle est survenue en raison de la progression de la maladie.

f. Données nationales de pharmacovigilance

Trois cas ont été reçus sur la période. Il s'agit de cas graves, dont un cas d'évolution fatale (cause inconnue) (Tableau ci-dessous).

Sont inclus dans ce rapport les cas reçus directement par le Laboratoire dans le cadre de cet AAP, ainsi que les cas issus d'Eudravigilance pour lesquels il a été clairement identifié que les patients étaient inclus dans cet AAP. De ce fait, il n'est pas possible de comparer ces résultats à ceux présentés dans la partie précédente « Interruption définitive du traitement », où seuls les effets indésirables reportés via les questionnaires d'arrêt de traitement sont présentés.

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
3	3	1

Le nombre d'effets indésirables présentés par système organe, par gravité et selon le caractère attendu/inattendu est indiqué dans le tableau ci-dessous :

Système organe (SOC)	Effet indésirable (PT)	Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre d'effets indésirables graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables
		Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Décès	0	0	0	1	0	1	1
	Œdème du visage	0	0	1	0	1	0	1
	Trouble mal défini	0	1	0	0	0	1	1
Investigations	Augmentation du poids	0	1	0	0	0	1	1
Troubles du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	0	0	1	0	1	0	1
	Néphrite tubulo-interstitielle	0	0	1	0	1	0	1
Affections vasculaires	Lymphoedème	0	0	0	1	0	1	1
	Pathologie veineuse périphérique	0	0	0	1	0	1	1
TOTAL		0	2	3	3	3	5	8

Situations particulières avec ou sans EI

Une administration de Keytruda moins de 3 semaines après la précédente a été rapportée.

3- Conclusion

Ce rapport de synthèse fournit un résumé des résultats associés à la collecte des données dans le cadre de l'accès précoce de 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'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 ». Les résultats présentés concernent la période du 07 avril au 14 septembre 2022 (date du gel de la base).

A notre connaissance, il s'agit des premières données de vie réelle sur KEYTRUDA en association avec la chimiothérapie pour cette indication.

Principales conclusions

Le dispositif d'accès précoce à KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie a été accordé à 174 patients entre le 7 avril 2022 et le 14 septembre 2022, dans 130 centres répartis sur l'ensemble du territoire français. Les patients sont âgés en moyenne de 68 ans et sont principalement des hommes. Environ 92,5% des patients sont classés ECOG 0-1 ; 79,3% des patients sont traités au stade métastatique de leur maladie à la date de la demande d'accès précoce au pembrolizumab.

Environ 35% des patients avaient reçu un traitement antérieur avant progression de leur maladie aux stades localement avancé non résécable ou métastatique.

Parmi les 174 patients, 61 (40,8%) ont reçu du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines et 103 patients (59,2%) ont reçu du pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines.

Dix patients ont définitivement arrêté le traitement. Cette interruption définitive du traitement a été observée suite au décès de sept patients, et en raison de la progression de la maladie pour les trois autres.

Parmi les sept décès, cinq d'entre eux étaient liés à la progression de la maladie et deux décès étaient liés à d'autres raisons (non liés à un effet indésirable).

Trois cas graves de pharmacovigilance ont été rapportés, dont un ayant une évolution fatale (cause inconnue).

Points forts et limites

Les résultats de l'accès précoce montrent que le profil des patients suit une tendance similaire à celui des patients inclus dans l'essai clinique international KEYNOTE-590 et dans la base de données française FREGAT² : un score ECOG principalement de 0-1, une majorité de patients métastatiques.

Quelques écarts peuvent être notés :

- Des patients plus âgés participent à l'accès précoce, (un âge moyen de 67,1 ans est observé, 62,8 ans pour les populations ITT et 61,1 ans pour les patients français inclus dans l'essai KEYNOTE-590, 63,2 ans pour les patients de la base de données FREGAT).

Il est important de rappeler que dans l'essai KEYNOTE-590, les résultats des analyses en sous-groupes selon l'âge ont tous montré des HR favorables à KEYTRUDA en association avec la chimiothérapie, et aucune variabilité de l'effet du traitement ne pouvait être mise en évidence sur la base de ces résultats.

² FREGAT French EsoGastric Tumour : Database est une collection de données cliniques, biologiques, tumorales, de qualité de vie dédiée aux cancers oeso-gastriques.

- Une proportion plus importante de patients atteints de cancer épidermoïde de l'œsophage (73,0% dans l'accès précoce, 73,5% pour les populations ITT et 54,1% pour les patients français inclus dans l'essai KEYNOTE-590, 53,9% dans la base FREGAT).

Selon un expert, les différences observées au niveau de l'histologie, peuvent s'expliquer par l'existence d'un autre dispositif d'accès précoce, autorisé concomitamment pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.

Il est important de rappeler néanmoins que dans l'essai KEYNOTE-590, KEYTRUDA en association avec la chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule dans une population comprenant les histologies épidermoïde et adénocarcinome et les stades localement avancés non résécables et métastatiques. Les résultats des analyses en sous-groupes selon l'histologie ont tous montré des HR favorables à KEYTRUDA en association avec la chimiothérapie, et aucune variabilité de l'effet du traitement ne pouvait être mise en évidence sur la base de ces résultats.

- Une proportion plus importante de patients présentant un stade localement avancé/non résécable (21,0% dans l'accès précoce, 7,8% pour les populations ITT et 3,3% pour les patients Français inclus dans l'essai KEYNOTE-590, 7,8% dans la base de données FREGAT).

Selon les recommandations du TNCD, le traitement utilisé à ce stade de la maladie est une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie. La disponibilité de KEYTRUDA via le dispositif d'accès précoce peut avoir conduit à un effet d'aubaine, selon l'expert, pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé non résécable, expliquant ainsi sa proportion élevée lors des premiers mois du dispositif.

- Une plus grande proportion de métastases localisées dans le poumon (31,7% dans l'accès précoce, 11,4% dans la base de données FREGAT) et dans le foie (25,9% dans l'accès précoce, 12,8% dans la base de données FREGAT).

Selon l'expert, cette représentation est liée à la proportion plus importante de patients atteints de cancer épidermoïde de l'œsophage, comme décrits ci-dessus.

Enfin, ces résultats sont issus de centres participants couvrant toutes les régions françaises (à l'exception de certains territoires d'outre-mer) et réparties de manière équilibrées par type de centres, ce qui semble bien refléter l'offre de soins actuelle.

Conclusion

En conclusion, ces résultats intermédiaires montrent que KEYTRUDA en association avec la chimiothérapie a été prescrit en accord avec la posologie, le mode d'administration et les contre-indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit et dans le protocole de phase III de KEYNOTE-590.

Les résultats de la collecte de donnée liée à l'accès précoce ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission de la Transparence du 15 décembre 2022.

Ces résultats seront complétés par une analyse finale de la base de données à la fin du dispositif d'accès précoce (c'est-à-dire à la date de publication du prix et du remboursement au Journal officiel).