
KEYTRUDA (pembrolizumab)

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 .

Résumé du rapport final

Sur les données disponibles du 7 avril 2022 au 4 juillet 2023

Date du gel de base : 1^{er} août 2023

1- Introduction

Le [30 mars 2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM (autorisation de mise sur le marché), renouvelée le 2 février 2023, pour le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab), 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication suivante « en association avec 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 œsogastrique 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 ». L'accès à KEYTRUDA dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a débuté le 07 avril 2022 (soit à la date de mise en place de la plateforme qui permet la demande d'accès au programme d'AAP et la collecte des données patients).

Un premier rapport couvrant la période du 07 avril 2022 au 14 septembre 2022 a été soumis aux autorités le 29 novembre 2022.

Ce rapport présente les données ultérieures finales (second rapport qui couvre la période du 15 septembre 2022 au 04 juillet 2023) ainsi que l'ensemble des données de la période d'accès précoce (rapport final qui couvre la période du 07 avril 2022 au 04 juillet 2023).

L'indication a obtenu son remboursement le 4 juillet 2023.

2- Données recueillies

Dans ce second rapport, les données présentées dans la partie 2.A couvrent la période du 15 septembre 2022 au 4 juillet 2023 et celles présentées dans la partie 2.B couvrent la période totale du programme soit du 07 avril 2022 au 4 juillet 2023.

Les analyses sont basées sur les données de patients ayant un formulaire de demande d'accès au traitement dûment complété et validé (signé à la fois par le médecin et le pharmacien).

2.A. Patients inclus entre le 15 septembre 2022 et le 04 juillet 2023

a. Caractéristiques des patients/prescripteurs inclus dans entre le 15 septembre 2022 et le 04 juillet 2023

Suivi des patients

Sur la période du 15 septembre 2022 au 4 juillet 2023, 416 demandes d'accès au KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec une chimiothérapie, ont été analysées dont 395 ont été approuvées.

21 demandes n'ont pas été approuvées pour les raisons suivantes :

- 14 patients (66,7%) : absence de double signature du médecin et du pharmacien conformément aux exigences des autorités ;
- 7 patients (33,3%) n'étaient pas éligibles à l'accès précoce.

Pendant toute la durée du programme et afin d'assurer l'accès des patients au traitement, les médecins/pharmaciens ont reçu un message leur demandant de signer la demande d'accès qui avait déjà été signée par leur collègue. S'ils n'avaient pas signé dans les 5 jours suivant la date de création de la demande, un mail leur était envoyé pour les alerter. De plus, une surveillance à distance a été effectuée par la CRO (*Contract Research Organization*) pour assurer le suivi des demandes non signées ou des formulaires de demande non remplis.

Les raisons d'inéligibilité des 7 patients étaient :

- Un patient ne répondait pas aux critères d'éligibilité car il était diagnostiqué avec un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type 1 mais ne présentait pas le statut HER-2 négatif et avait une ligne de traitement antérieure pour une maladie localement avancée ou métastatique ;
- Quatre patients avaient déjà reçu une autre ligne de traitement dans une maladie localement avancée ou métastatique ;
- Deux patients présentaient une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente des informations sur les caractéristiques générales et médicales des 395 patients inclus sur cette période.

Au total :

- La majorité des patients étaient des hommes (N= 277, 70,1 %).
- L'âge médian était de 67 ans (intervalle interquartile (IQR) de 61 à 74 ans).
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de 23,1±4,7 Kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montre que 209 patients (52,9 %)

avaient une corpulence normale, 95 (24,1 %) étaient en surpoids, 61 (15,4 %) étaient en insuffisance pondérale et 30 (7,6 %) étaient obèses.

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 395 patients :

- Le temps médian entre la date de premier diagnostic du carcinome de l'œsophage et la date d'accès au traitement était de 1,6 mois (IQR 0,9 – 7,9 mois) chez 390 patients avec une date complète renseignée ;

- 295 patients (74,7 %) présentaient un carcinome épidermoïde de l'œsophage, 61 (15,4 %) un adénocarcinome de l'œsophage et 38 (9,6 %) un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (GEJ) HER-2 négatif de type 1 ; un autre patient présentait un adénocarcinome de l'œsophage associé à un carcinome épidermoïde de l'œsophage (0,3 %) ;

- Le score de performance ECOG était compris entre 0 et 1 pour 356 patients (90,1%), égal à 2 pour 38 patients (9,6 %) et supérieur à 2 pour un seul patient (0,3 %) ;

- Le stade de la maladie était métastatique chez 277 (70,1 %) patients alors qu'il était localement avancé / non résécable chez 118 patients (29,9 %) ;

- Plusieurs localisations de métastases ont été observées chez les 277 patients ayant une maladie métastatique, les plus fréquentes étaient situées au niveau des poumons (94 patients, 33,9 %), du foie (83 patients, 30,0 %) et des os (63 patients, 22,7 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 280 prescripteurs ayant participé au programme, la majorité (N=206, 73,6 %), était des médecins oncologues.

Les 196 lieux d'exercice (donnée issue de la base de données gouvernementale¹ et classant les centres en fonction de leur numéro FINESS), étaient répartis comme suit :

- 39,3 % dans des établissements de Soins de Courte Durée ;
- 32,7 % dans des Centres Hospitaliers ;
- 15,8 % dans des Centres Hospitaliers Régionaux ;
- 8,7 % dans des Centres de Lutte contre le Cancer ;
- 1,0 % dans d'autres Établissement Relevant de la Loi Hospitalière ;
- 1,0 % dans des établissements de Soins de Longue Durée ;
- 0,5 % dans des centres Hospitaliers Spécialisés Lutte Maladies Mentales ;
- 0,5 % dans des établissements de Soins Relevant du Service de Santé des Armées ;
- 0,5 % dans des établissements de Santé Privé autorisés en SSR.

Les régions de France avec le plus de centres participants dans cet accès précoce étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (28 centres), l'Île-de-France (24 centres), la Nouvelle-Aquitaine (22

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

centres), la Provence-Alpes-Côte d'Azur (22 centres) et l'Occitanie (21 centres). Les régions avec le moins de centres étaient La Réunion et la Corse, avec respectivement trois et deux centres participants.

Les régions de France avec le plus de patients inclus étaient les Hauts-de-France avec 59 patients et l'Occitanie avec 49 patients.

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA pour les patients inclus entre le 15 septembre 2022 et le 04 juillet 2023

Lors de la demande d'accès au traitement, KEYTRUDA a été prescrit à une posologie de 400 mg toutes les 6 semaines chez 253 patients (64,1 %) et de 200 mg toutes les 3 semaines chez 142 patients (35,9 %) (Tableau 1).

Tableau 1 : Posologie de KEYTRUDA (pembrolizumab) prescrite à la demande d'accès au traitement

Variables	Total (N=395 patients)
Posologie prescrite pour KEYTRUDA.	
N	395
200 mg toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	142 (35,9 %)
400 mg toutes les 6 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	253 (64,1 %)

Traitements antérieurs spécifiques du cancer de l'œsophage

Parmi les 395 patients inclus dans le cadre du dispositif de l'accès précoce sur la période du 15 septembre 2022 au 4 juillet 2023, 131 (33,2 %) avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer de l'œsophage (seuls les traitements antérieurs néoadjuvants ou péri opératoires, les traitements adjuvants et la chirurgie ont été pris en compte). Un même patient a pu recevoir un ou plusieurs traitements antérieurs.

Parmi les 131 patients préalablement traités :

- La majorité (110 patients, 84,0 %) a reçu un traitement néoadjuvant ou péri opératoire, parmi lesquels 82 patients (74,5 %) ont eu une radio-chimiothérapie concomitante, 20 d'entre eux (18,2 %) ont reçu une chimiothérapie seule, 6 patients (5,5 %) ont été traités par une radiothérapie seule et deux patients (1,8 %) ont reçu non seulement une chimiothérapie seule mais aussi une radio-chimiothérapie concomitante.
- Le traitement adjuvant a été prescrit comme traitement préalable pour 36 des 131 patients inclus (27,5 %), parmi lesquels 15 patients (41,7 %) ont reçu une chimiothérapie seule, 15 autres patients (41,7 %) ont eu une radio-chimiothérapie concomitante, 3 patients (8,3 %) ont été traités par une radiothérapie seule, 2 patients

(5,6 %) ont reçu une immunothérapie seule et 1 patient a reçu non seulement une chimiothérapie seule mais aussi une chimiothérapie concomitante à une radiothérapie.

- Seuls 9 patients (6,9 %) ont été opérés sans autre traitement précédemment.

Parmi les 118 patients atteints d'une maladie localement avancée/non résécable au moment de la demande de KEYTRUDA, 80 patients (67,8 %) n'ont pas reçu de traitement antérieur et 38 patients (32,2 %) ont reçu un traitement néoadjuvant ou péri opératoire (29 patients) et/ou un traitement adjuvant (11 patients) et/ou une chirurgie (9 patients).

Parmi les 277 patients atteints d'une maladie métastatique au moment de la demande de KEYTRUDA, 184 patients (66,4 %) n'ont pas reçu de traitement antérieur et 93 patients (33,6 %) ont reçu un traitement néoadjuvant ou péri opératoire (81 patients) ou un traitement adjuvant (25 patients) et/ou une chirurgie (8 patients).

Traitements anticancéreux concomitants au cours de l'accès précoce

Une majorité de patients (382 patients, 96,7 %) ne prenait pas de traitement concomitant par corticothérapie.

Arrêt définitif du traitement par KEYTRUDA

Au cours de cette période, 65 arrêts définitifs du KEYTRUDA ont été rapportés.

Parmi ces 65 patients :

- 41,5 % (27 patients) recevaient un traitement ultérieur au moment de l'arrêt (majoritairement le paclitaxel (n=8, 29,6%)) ;
- 64,6 % (42 patients) recevaient KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines et 35,4 % (23 patients) 200 mg toutes les 3 semaines ;
- 78,5 % (51 patients) ont conservé la même posologie de KEYTRUDA pendant la durée de l'AAP.

Les raisons d'arrêt du traitement étaient :

- Progression de la maladie (N=33 ; 50,8 %) ;
- Décès (N=18 ; 27,7 %) ;
- Arrêt lié à un effet indésirable (N=4 ; 6,2 %) ;
- Altération de l'état général (N=3 ; 4,6 %) ;
- Changement de la stratégie thérapeutique (N=2 ; 3,1 %) ;
- Ne répond plus aux critères d'éligibilité (N=2 ; 3,1 %) ;
- Souhait du patient d'interrompre le traitement (N=2 ; 3,1 %) ;
- Perdu de vue (N=1 ; 1,5 %).

La majorité des décès étaient liés à la progression de la maladie (16/18, 88,9 %).

2.B. Ensemble des patients inclus dans l'accès précoce (du 7 avril 2022 au 4 juillet 2023)

a. Caractéristiques générales de l'ensemble des patients/prescripteurs inclus dans l'AAP

Suivi des patients

Sur la période complète du programme (du 7 avril 2022 au 4 juillet 2023), 605 demandes d'accès au KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec une chimiothérapie, émanant de 383 prescripteurs exerçant dans 234 centres hospitaliers français ont été reçues, dont 569 ont été approuvées.

36 demandes n'ont pas été approuvées pour les raisons suivantes :

- 22 patients (61,1 %) : absence de double signature du médecin et du pharmacien conformément aux exigences des autorités ;
- 14 patients (38,9 %) n'étaient pas éligibles à l'accès précoce.

Pendant toute la durée du programme et afin d'assurer l'accès des patients au traitement, les médecins/pharmaciens ont reçu un message leur demandant de signer la demande d'accès qui avait déjà été signée par leur collègue. S'ils n'avaient pas signé dans les 5 jours suivant la date de création de la demande, un mail leur était envoyé pour les alerter. De plus, une surveillance à distance a été effectuée par la CRO pour assurer le suivi des demandes non signées ou des formulaires de demande non remplis.

Les raisons d'inéligibilité des 14 patients étaient :

- 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 » ;
- Un patient ne répondait pas aux critères d'éligibilité car il était diagnostiqué avec un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type 1 mais ne présentait pas le statut HER-2 négatif et il avait une ligne de traitement antérieure pour une maladie localement avancée ou métastatique ;
- Six patients avaient déjà reçu une autre ligne de traitement dans une maladie localement avancée ou métastatique ;
- Trois patients présentaient une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Caractéristiques générales des patients

Cette partie présente des informations sur les caractéristiques générales et médicales des patients inclus depuis le début de l'accès précoce (n=569 patients) :

Au total :

- La majorité des patients étaient des hommes (N=411, 72,2 %).
- L'âge médian était de 68 ans (intervalle interquartile (IQR) de 61 à 74 ans).
- L'IMC moyen des patients était de $23,0 \pm 4,7$ Kg/m². La répartition des patients selon les classes d'IMC montrait que 304 patients (53,4 %) avaient une corpulence normale, 134 (23,6 %) étaient en surpoids, 91 (16,0 %) étaient en insuffisance pondérale et 40 (7,0 %) étaient obèses.

Caractéristiques de la maladie

Sur ces 569 patients :

- Le temps médian entre la date de premier diagnostic du carcinome de l'œsophage et la date d'accès au traitement était de 1,7 mois (IQR 0,9 – 8,2 mois) chez 564 patients avec une date complète renseignée ;
- 422 patients (74,2 %) présentaient un carcinome épidermoïde de l'œsophage, 85 (14,9 %) un adénocarcinome de l'œsophage, 61 (10,7 %) un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (GEJ) de type I. Le dernier patient (0,2 %) présentait deux types histologiques, un adénocarcinome de l'œsophage et un carcinome épidermoïde de l'œsophage.
- Le score de performance ECOG était compris entre 0 et 1 pour 517 (90,9 %) patients, égal à 2 pour 51 (9,0 %) patients et supérieur à 2 pour un seul patient (0,2 %).
- Le stade de la maladie était métastatique chez 415 (72,9 %) patients alors qu'il était localement avancé / non résécable chez 154 patients (27,1 %).
- Plusieurs localisations de métastases ont été observées chez les 415 patients ayant une maladie métastatique, les plus fréquentes étaient situées au niveau des poumons (138 patients, 33,3 %), le foie (119 patients, 28,7 %) et des os (88 patients, 21,2 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 383 prescripteurs ayant participé au programme, la majorité, 279 (72,8 %) était des médecins oncologues.

Les 234 lieux d'exercice (donnée issue de la base de données gouvernementale² et classant les centres en fonction de leur numéro FINESS), étaient répartis comme suit :

- 38,9 % dans des établissements de Soins de Courte Durée ;
- 35,5 % dans des Centres Hospitaliers ;
- 15,0 % dans des Centres Hospitaliers Régionaux ;
- 7,3 % dans des Centres de Lutte contre le Cancer ;
- 1,3 % dans des Établissement de Soins de Longue Durée ;
- 0,9 % dans des autres Établissement Relevant de la Loi Hospitalière ;
- 0,4 % dans des centres Hospitaliers Spécialisés Lutte Maladies Mentales ;
- 0,4 % dans des établissements de soins relevant du Service de Santé des Armées ;

² Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

- 0,4 % dans des établissements de Santé Privé autorisés en SSR.

Les régions de France avec le plus de centres participants dans cet accès précoce étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (35 centres), l'Île-de-France (29 centres), la Nouvelle-Aquitaine (25 centres), la Provence-Alpes-Côte d'Azur (25 centres), les Hauts de France (24 centres) et l'Occitanie (23 centres). Les établissements avec le moins de centres étaient à La Réunion et en Corse avec respectivement quatre et deux centres participants.

Les régions avec le plus de patients inclus étaient les Hauts-de-France avec 73 patients et l'Occitanie avec 71 patients.

b. Conditions d'utilisation de KEYTRUDA pour l'ensemble des patients inclus dans l'AAP

Lors de la demande d'accès au traitement, KEYTRUDA a été prescrit à une posologie de 400 mg toutes les 6 semaines chez 357 patients (62,7 %) et de 200 mg toutes les 3 semaines chez 212 patients (37,3 %) (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologie de KEYTRUDA (pembrolizumab) prescrite à la demande d'accès au traitement

Variables	Total (N=569 patients)
Posologie prescrite pour KEYTRUDA	
N	569
200 mg toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	212 (37,3 %)
400 mg toutes les 6 semaines, en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes	357 (62,7 %)

Traitements antérieurs spécifiques du cancer de l'œsophage

Parmi les 569 patients inclus dans le cadre du dispositif de l'accès précoce, 192 (33,7 %) avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer de l'œsophage (seuls les traitements antérieurs néoadjuvants ou péri opératoires, les traitements adjuvants et la chirurgie ont été pris en compte). Un même patient a pu avoir recours à un ou plusieurs traitements antérieurs.

Parmi les 192 patients préalablement traités :

- La majorité (163 patients, 84,9 %) a reçu un traitement néoadjuvant ou péri opératoire : parmi lesquels 124 patients (76,1 %) ont eu une radio-chimiothérapie concomitante, 28 d'entre eux (17,2 %) ont reçu une chimiothérapie seule, 7 patients (4,3 %) ont été traités par une radiothérapie seule et 4 patients (2,5 %) ont eu recours non seulement à une chimiothérapie seule mais aussi à une radio-chimiothérapie concomitante.

- Le traitement adjuvant n'a été prescrit comme traitement préalable que pour 47 des 192 patients inclus (24,5 %), parmi lesquels 22 (46,8 %) ont reçu une chimiothérapie seule, 18 (38,3 %) ont eu une chimiothérapie concomitante à une radiothérapie, 3 patients (6,4 %) ont été traités par une radiothérapie seule, 2 patients (4,3 %) ont reçu une immunothérapie seule et deux autres patients qui ont eu recours à une radiochimiothérapie concomitante ont eu également recours à une chimiothérapie seule (1 patient) ou une radiothérapie seule (1 patient).
- Seuls 16 patients (8,3 %) ont été opérés sans autre traitement précédemment.

Parmi les 154 patients atteints d'une maladie localement avancée/non résécable au moment de la demande de KEYTRUDA, 102 patients (66,2 %) n'ont pas reçu de traitement antérieur et 52 patients (33,8 %) ont reçu un traitement néoadjuvant ou péri opératoire (41 patients) et/ou un traitement adjuvant (13 patients) et/ou une chirurgie (2 patients).

Parmi les 415 patients atteints d'une maladie métastatique au moment de la demande de KEYTRUDA, 275 patients (66,3 %) n'ont pas reçu de traitement antérieur et 140 patients (33,7 %) ont reçu un traitement néoadjuvant ou péri opératoire (122 patients) et/ou un traitement adjuvant (34 patients) et/ou une chirurgie (14 patients).

Traitements concomitants au cours de l'accès précoce

Une majorité de patients (552 patients, 97,0 %) ne prenait pas de traitements concomitants par corticothérapie.

Arrêt définitif du traitement par KEYTRUDA

Au cours de la période totale, 132 arrêts définitifs du KEYTRUDA ont été rapportés.

Parmi ces 132 patients :

- 46,2 % (61 patients) ont reçu un traitement ultérieur (majoritairement une combinaison de Calcium folinate, Fluorouracil et Irinotecan hydrochloride (Folfiri®) pour 16 patients et Paclitaxel pour 16 patients) ;
- 67,4 % (89 patients) recevaient KEYTRUDA 400 mg toutes les 6 semaines et 32,6 % (43 patients) 200 mg toutes les 3 semaines ;
- 83,3 % (110 patients) ont gardé la même posologie de KEYTRUDA pendant la durée de l'AP.

Les raisons d'arrêt définitif du traitement étaient :

- Progression de la maladie (N=65 ; 49,2 %) ;
- Décès (N=40 ; 30,3 %) ;
- Arrêt lié à un effet indésirable (N=9 ; 6,8 %) ;
- Changement de stratégie thérapeutique (N=5 ; 3,8 %) ;
- Souhait du patient d'interrompre le traitement (N=4 ; 3,0 %) ;
- Altération de l'état général (N=3 ; 2,3 %) ;
- Amélioration de l'état du patient/guérison (N=2 ; 1,5 %) ;
- Fin du traitement (N=1 ; 0,8 %) ;

- Perdu de vue (N=1 ; 0,8 %) ;
- Ne répond plus aux critères d'éligibilité (N=2 ; 1,5 %).

Parmi les 40 décès, la majorité était liée à la progression de la maladie (34/40, 85 %). Quant aux six autres décès, ils n'étaient pas liés à un effet indésirable ou à une progression de la maladie.

c. Données nationales de pharmacovigilance

Les cas présentés dans cette section ont été reçus directement par MSD France dans le cadre de cet accès précoce, ainsi que par Eudravigilance pour lesquels il a été clairement identifié si les patients étaient inclus dans ce dispositif d'accès précoce. Il n'est donc pas possible de comparer les événements indésirables présentés ici avec ceux présentés dans la rubrique précédente « Arrêts de traitement », où seuls les événements indésirables rapportés via les questionnaires d'arrêt étaient présentés. La totalité du programme portait sur la période du 07 avril 2022 au 31 juillet 2023 et a inclus :

Tableau 3 : Nombre de cas (avec au moins un effet indésirable lié au traitement)¹

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
14	10	2*

* 1 cause inconnue, 1 hémorragie massive.

Le tableau 4 décrit le nombre d'effets indésirables liés au traitement, présentés par System Organ Class (SOC), par gravité et caractère attendu/inattendu.

Tableau 4 : Nombre d'effets indésirables présentés par système organe (SOC)

SOC	Terme préférentiel (Preferred Term : PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables		Nombre total d'effets indésirables listés/non listés
		Listé	Non listé	Listé	Non listé	Listé	Non listé	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée hémorragique	0	1	0	0	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Événement indésirable	0	0	0	1	0	1	1
	Décès	0	1	0	0	0	1	1
	Œdème du visage	1	0	0	0	1	0	1
	Hyperthermie	0	1	0	0	0	1	1
	Trouble mal défini	0	0	0	1	0	1	1
Affections hépatobiliaires	Cytolyse hépatique	0	1	0	0	0	1	1
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion	0	0	0	1	0	1	1
Lésions, intoxication et complications d'interventions	Problème lié à l'utilisation du produit	0	0	0	1	0	1	1
	Toxicité d'agents divers	0	0	0	1	0	1	1
	Utilisation du produit dans une indication non approuvée	0	0	0	1	0	1	1
Investigations	Augmentation du poids	0	0	0	1	0	1	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète sucré	0	1	0	0	0	1	1
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	1	0	0	0	1	0	1
	Néphrite tubulo-interstitielle	1	0	0	0	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Maladie pulmonaire interstitielle	1	0	0	0	1	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Kératose lichénoïde	1	0	0	0	1	0	1
Affections vasculaires	Hémorragie	0	1	0	0	0	1	1
	Lymphoedème	0	1	0	0	0	1	1
	Pathologie veineuse périphérique	0	1	0	0	0	1	1
Total		5	8	0	7	5	15	20

Situations particulières avec ou sans évènement indésirable :

Il a été rapporté une administration de KEYTRUDA moins de 3 semaines après la précédente administration et une administration de KEYTRUDA alors que le critère du score CPS n'était pas rempli.

3- Conclusion

Cette 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 ».

Le nombre de patients et la dynamique des demandes d'accès à KEYTRUDA validées objectivent le besoin de santé publique non couvert.

Les données cumulées sur la période au 7 avril 2022 au 4 juillet 2023 sur les patients inclus dans le programme et décrits ci-dessus sont cohérentes avec les données décrites dans le rapport de la 1^{ère} période (7 avril 2022 au 14 septembre 2022).

KEYTRUDA a été prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, au mode d'administration et aux contre-indications indiqués dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Principaux résultats

Le dispositif d'accès précoce à KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie a été accordé à 569 patients entre le 7 avril 2022 et le 04 juillet 2023, dans 234 établissements répartis sur l'ensemble du territoire français.

Les caractéristiques des patients inclus sur la seconde période sont cohérentes avec celles de la première période. Avant **d'être inclus dans l'AAP, la majorité des patients n'avaient pas reçu de traitement : 66,3% chez les patients avec un stade métastatique et 66,2% des patients avec un stade localement avancé non résécable.**

Conformément à son AMM, KEYTRUDA a été prescrit pour 357 patients (62,7 %) à la posologie de 400 mg toutes les 6 semaines et pour 212 (37,3 %), 200 mg toutes les 3 semaines.

Sur la période, il a été rapporté 132 patients ayant définitivement arrêté le traitement suite à la progression de la maladie (65 patients), en raison du décès (40 patients) et suite à la survenue d'un effet indésirable grave lié au traitement (9 patients).

Parmi les 40 décès, 34 étaient liés à la progression de la maladie et 6 étaient liés à d'autres raisons (non liées à un effet indésirable ou à une progression de la maladie). Quatorze cas de pharmacovigilance ont été reçus, directement par MSD France ainsi que par Eudravigilance, pour lesquels il était clairement identifié que les patients étaient inclus dans cet accès précoce. Dix cas étaient des cas graves, 2 cas ont eu une évolution fatale (1 cause inconnue, 1 hémorragie massive).

Points forts et limites

Les résultats de cet accès précoce montrent que le profil des patients est similaire à celui des patients inclus dans l'essai clinique international de phase 3 (KEYNOTE-590), de la sous-population française de l'essai, et à ceux présents dans la cohorte française FREGAT³, à l'exception de l'histologie et du stade localement avancé de la maladie. On note :

- Une **proportion plus importante de patients atteints de cancer épidermoïde de l'œsophage** (74,2 % dans l'accès précoce, 54,1 % dans l'essai KEYNOTE-590 pour la population française, 53,9 % dans la base FREGAT).

Selon l'expert consulté dans le cadre de cet AP, compte tenu de l'existence d'un autre dispositif d'accès précoce, autorisé pour les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne pour la spécialité OPDIVO³, l'hypothèse peut être émise que les patients aient été répartis entre les deux dispositifs d'accès précoce en fonction de l'histologie de leur cancer.

- Une **proportion plus importante de patients présentant un stade localement avancé / non résécable** (27,1 % dans l'accès précoce, 3,3 % dans la population française de l'essai KEYNOTE-590, 7,8 % dans la base FREGAT).

Selon les recommandations historiques Françaises du THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE (TNCD), la radio-chimiothérapie exclusive représente le traitement standard pour un cancer de l'œsophage localisée non résécable. La disponibilité d'une immunothérapie via le dispositif de l'accès précoce peut avoir conduit à sa prescription pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé non résécable qui représentent 27,1 % des patients de l'AAP.

Il est important de rappeler 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. Par conséquent, aucune variabilité de l'effet du traitement ne pouvait être attendue sur la base de ces résultats.

Les centres participants couvrent toutes les régions françaises (à l'exception de certains territoires d'outre-mer) et équilibrés par type de centres, ce qui reflète bien l'offre de soins actuelle.

En conclusion, ces résultats montrent que KEYTRUDA a été majoritairement prescrit pour des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage (74,2 %) et à la posologie de 400 mg toutes les 6 semaines (62,7 % des patients).

72,9 % des patients avaient une maladie métastatique et 27,1% localement avancé / non résécable.

Les résultats finaux de l'accès précoce ne sont pas de nature à modifier pas les conclusions rendues par la Commission de la Transparence dans son avis du 15 décembre 2022. Cette indication de KEYTRUDA est prise en charge dans le droit commun depuis le 4 juillet 2023.

³ Décision d'autorisation de l'accès précoce pour la spécialité OPDIVO accordée par la HAS le 24 janvier 2022 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radio chimiothérapie néoadjuvante antérieure »