

Décision n° 2025.0041/DC/SEM du 13 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA (Pembrolizumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 février 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 (Pembrolizumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA (Pembrolizumab), reçue le 14 novembre 2024 ;
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 22 novembre 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 29 janvier 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA (Pembrolizumab), dans l'indication « en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 », 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.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) sont généralement diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un pronostic vital engagé à court terme : la survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6% avec une médiane de survie globale (SG) inférieure à un an. Concernant la surexpression HER-2, elle concernerait 10 à 23% des adénocarcinomes gastriques et 15 à 30% des adénocarcinomes de la JOG. Comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.
- Il n'existe plus de traitement approprié puisque la bichimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine en association au trastuzumab ne peut plus être considérée comme traitement approprié au regard de l'apport prévisible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication considérée. En effet, la supériorité de pembrolizumab associé à une bichimiothérapie à base de sel de platine et de trastuzumab a été démontrée par rapport au placebo associé à la bichimiothérapie + trastuzumab en matière de survie sans progression et de SG, dans une étude en double aveugle comparative randomisée.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité (survie sans progression et SG). KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en matière de survie sans progression en faveur de l'ajout de KEYTRUDA (pembrolizumab) (médiane de 10 mois dans le groupe pembrolizumab associé à la chimiothérapie-trastuzumab versus 8,1 mois dans le groupe comparateur) et de SG (médiane de 20 mois dans le groupe pembrolizumab associé à la chimiothérapie-trastuzumab versus 16,8 mois dans le groupe comparateur). Il est susceptible de participer à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, 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 (Pembrolizumab)
25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

du laboratoire MSD France

dans l'indication « en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ».

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.

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

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 février 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/mL,

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 29 janvier 2025

- Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « KEYTRUDA en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique sont généralement diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un pronostic vital engagé à court terme : la survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6% avec une médiane de survie globale (SG) inférieure à un an. Concernant la surexpression HER-2, elle concernerait 10 à 23% des adénocarcinomes gastriques, et 15 à 30% des adénocarcinomes de la JOG. Comme pour tous les cancers, la qualité de vie peut être altérée.

La bichimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine en association au trastuzumab ne peuvent plus être considérées comme traitement approprié au regard de l'apport prévisible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité de pembrolizumab associé à une bichimiothérapie à base de sel de platine et de trastuzumab a été démontrée par rapport au placebo associé à la bichimiothérapie + trastuzumab en matière de survie sans progression et de survie globale, dans une étude en double aveugle comparative randomisée.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

KEYTRUDA (pembrolizumab), en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité (survie sans progression et survie globale) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en matière de survie sans progression en faveur de l'ajout de KEYTRUDA (pembrolizumab) (médiane de 10 mois dans le groupe pembrolizumab associé à la chimiothérapie-trastuzumab *versus* 8,1 mois dans le groupe comparateur) et de survie globale (médiane de 20 mois dans le groupe pembrolizumab associé à la chimiothérapie-trastuzumab *versus* 16,8 mois dans le groupe comparateur);
- et il est susceptible de participer à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude KEYNOTE-811	8
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Modification du parcours de soins	15
3.5 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2 Absence de traitement approprié	17
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
5.5 Recommandations	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM (qui correspond au périmètre de l'indication concerné par la demande) : « KEYTRUDA, en association au trastuzumab et 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 »
DCI (code ATC) Présentation concernée	pembrolizumab (L01FF02) KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Laboratoire	MSD FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015 Date des rectificatifs et teneur : 23/08/2023 (EI) : « KEYTRUDA, en association au trastuzumab et 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . » Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non En dehors des localisations œsogastriques, KEYTRUDA dispose de plusieurs indications dans d'autres tumeurs (pour la liste exhaustive, se référer au RCP du produit).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en hématologie, ou en cancérologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps anti-PD1.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : l'évaluation est en cours (prise en charge déjà effective en Allemagne) – Pour les Etats-Unis : la spécialité dispose d'une AMM depuis le 07/11/2023 dans la même indication.
Autres indications de l'AMM	KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans d'autres indications (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).

Rappel des évaluations précédentes	La CT a évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la même indication, au titre du droit commun, et lui a octroyé un SMR important, et une ASMR IV par rapport au trastuzumab associé à une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine (avis du 25/09/2024 ¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 29 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

→ Cancer gastrique

Le cancer gastrique est le 2^{ème} cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 515 nouveaux cas en 2023². Le cancer gastrique, et plus précisément le sous-type d'adénocarcinome – forme histologique majoritairement retrouvée - localement avancé et/ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles. La survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6%, la survie globale (SG) médiane étant inférieure à un an³.

La surexpression de la protéine HER2 (HER2+) concernerait entre 10 à 23% des adénocarcinomes gastriques^{4,5}, et sa valeur pronostique n'est à ce jour pas établie.

→ Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est le 3^{ème} cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence de 5 499 nouveaux cas en 2023².

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

- le carcinome épidermoïde, le sous-type le plus fréquent principalement localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage ;
- l'adénocarcinome qui se situe le plus souvent au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et à la jonction œsogastrique (JOG). En 2018, le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

Les tumeurs de la JOG 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 JOG selon la classification de Siewert⁶ :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JOG ;

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab). 25/09/2024.

² Lapôtre-Ledoux, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2023. 12-13: p. 188-204.

³ EMA. EPAR – Assessment report –KEYTRUDA (pembrolizumab). Version du 20 juillet 2023.

⁴ NCCN guidelines. Gastric Cancer. Version 4.2024. 12/08/2024.

⁵ Lordick, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Gastric cancer. Ann Oncol, 2022. 33(10): p. 1005-1020.

⁶ Chevallay M. et al. Diagnostic et prise en charge du cancer de la jonction oesogastrique. Revue médicale suisse. Chirurgie N°567.14 juin 2017

- 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 JOG ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JOG.

Les tumeurs de la JOG représentent un tiers de tous les nouveaux cas de cancer de l'œsophage et de l'estomac⁶. Selon les sources, la surexpression de la protéine HER2 (HER2+) concernerait entre 4 et 45 % des tumeurs de la JOG, mais est plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes (15-30 %) que dans les carcinomes épidermoïdes (5-13 %)⁷.

Le plus souvent asymptomatiques aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques tels qu'une dysphagie, une perte de poids, une odynophagie, une dyspepsie, des douleurs thoraciques ou des signes de saignements gastro-intestinaux.

Il s'agit d'un cancer avec un pronostic vital engagé à court terme : la SG à 5 ans est de l'ordre de 19 %, tous stades confondus, en France⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de 2023 (œsophage) et de 2024 (estomac)⁹, en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2+, **les traitements recommandés en première ligne sont la bi-chimiothérapie à base de cisplatine (ou oxaliplatine) et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine, associé à une thérapie ciblée par anti-HER2 (trastuzumab).**

KEYTRUDA (pembrolizumab) est déjà intégré dans les recommandations françaises⁹ et américaines^{4,7,10}, en add-on de la chimiothérapie et de l'anti-HER2 par trastuzumab, en cas de statut PD-L1 « CPS ≥ 1 ».

La prise en charge nutritionnelle fait partie intégrante de la prise en charge du patient atteint d'un cancer de l'œsophage et ce, quel que soit le stade de la maladie.

Il est à noter par ailleurs que KEYTRUDA (pembrolizumab) et OPDIVO (nivolumab) ont déjà été examinés par la Commission, et sont indiqués et recommandés dans le traitement des cancers de l'estomac et de la JOG en première ligne, HER2 négatif, respectivement en cas de CPS ≥ 10, et de CPS ≥ 5.

Plus spécifiquement dans le cancer gastrique, le TNCD version 2024 indique que l'irinotécan, utilisé dans le protocole FOLFIRI, peut constituer une option thérapeutique en cas de contre-indication aux sels de platine. De plus, la tri-chimiothérapie à base de taxane, combinant le cisplatine, 5FU et le docetaxel, peut être proposée, mais avec une plus grande toxicité, limitant son utilisation en pratique courante.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

⁷ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. Version 4.2024. 30/07/2024.

⁸ Cariou M. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Publié en septembre 2020.

⁹ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre 2 « Cancer de l'estomac ». Version du 29/03/2024 et Chapitre 1 « Cancer de l'oesophage ». Version du 07/07/2023.

¹⁰ Shah MA., Kennedy EB., Alarcon-Rozas AR et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. Volume 41, Issue 7. 05/01/2023.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation à savoir pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticorps monoclonal anti-HER2				
HERCEPTIN (trastuzumab) ROCHE et biosimilaires	Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par un résultat IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées.	11/05/2016 Réévaluation	Important	ASMR 4 dans la stratégie de prise en charge de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique au stade métastatique avec surexpression tumorale de HER2 définie par IHC3+ ou IHC2+ confirmé par un résultat SISH+ ou FISH+, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) ARROW GENERIQUES et autres génériques	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaison.
XELODA (capécitabine) ROCHE et génériques	XELODA est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.	06/02/2008 Extension d'indication	Important	ASMR V par rapport au 5-FU.
CISPLATINE ACCORD (cisplatine) ACCORD HEALTHCARE et autres génériques	Tumeurs de l'œsophage	17/12/2014 Inscription	Important	ASMR V par rapport au principes.
TAXOTERE (docétaxel) SANOFI-AVENTIS et génériques	TAXOTERE, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.	29/11/2006 Extension d'indication	Important	ASMR IV par rapport à 5-FU + cisplatine.

Il est à noter que l'oxaliplatine n'a pas l'AMM spécifiquement dans le traitement des adénocarcinomes gastriques et de la JOG, mais est recommandé et utilisé en association en première ligne de traitement.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur une étude clinique de phase 3, KEYNOTE-811, réalisée chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) localement avancé non résécable ou métastatique HER 2 positif, en première de ligne de traitement.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude KEYNOTE-811

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'ajout de pembrolizumab à l'association chimiothérapie-trastuzumab, par rapport à l'association chimiothérapie-trastuzumab seule, en termes de survie sans progression et de survie globale, chez des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG localement avancé non résécable ou métastatique HER2 positif, en première de ligne de traitement.

Pour tous les patients, le score ECOG devait être 0 ou 1, et la surexpression tumorale de HER2 était définie par un niveau IHC3+ ou IHC2+ confirmé par un résultat ISH+ ou FISH+.

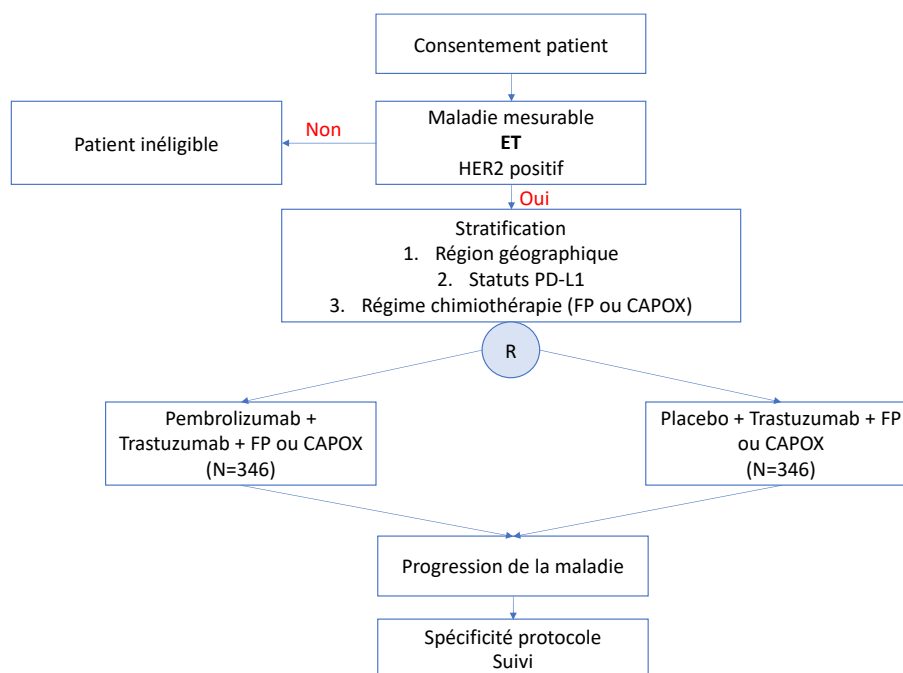


Figure 1 : Schéma de l'étude KEYNOTE-811

FP = 5-FU + cisplatine ; CAPOX = capécitabine + oxaliplatine.

L'étude a débuté le 05/10/2018 (1^{er} patient inclus) ; 3 analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole.

Une cohorte spécifique a été constituée avec des patients japonais, pour laquelle le groupe comparateur recevait oxaliplatine. Les résultats ne seront pas présentés.

Traitements reçus

Un total de 698 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- **Groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie (n = 350)** : Pembrolizumab + trastuzumab + protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (FP [5-FU + cisplatine] ou CAPOX [capécitabine + oxaliplatine]) ;
- **Groupe trastuzumab + chimiothérapie (n = 348)** : placebo + trastuzumab + protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (FP [5-FU + cisplatine] ou CAPOX [capécitabine + oxaliplatine]).

Deux patients n'ont finalement pas commencé le traitement après la randomisation.

Les posologies du pembrolizumab et du trastuzumab sont celles de l'AMM.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : région d'inclusion (Europe/Israël/Amérique du Nord/Australie ou Asie ou Reste du monde), le choix de la chimiothérapie (FP ou CAPOX), et le statut PD-L1 (CPS < 1 ou CPS ≥ 1)¹¹.

Le principal motif d'arrêt de traitement était la progression de la maladie.

¹¹ Initialement, le statut PD-L1 n'était pas un facteur de stratification, le score ECOG en était un. Le changement a été réalisé avant l'inclusion du premier patient.

Population de l'étude

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Etude KEYNOTE-811

	Population Globale		Population CPS ≥ 1 [AMM]	
	Pembro + Trastu + Chimio N=350	Trastu + Chimio N=348	Pembro + Trastu + Chimio N=298	Trastu + Chimio N=296
Age (ans)				
Médiane (min-max)	62 (19-85)	63 (32-85)	63 (19-85)	63 (32-85)
Sexe, n (%)				
Masculin	284 (81,1)	280 (80,5)	240 (80,5)	237 (80,1)
Région d'inclusion				
Europe de l'Ouest / Amérique du Nord / Australie / Israël	113 (32,3)	111 (31,9)	97 (32,6)	96 (32,4)
Asie	118 (33,7)	119 (34,2)	96 (32,2)	96 (32,4)
Reste du monde	119 (34,0)	118 (33,9)	105 (35,2)	104 (35,1)
ECOG, n (%)				
0	146 (41,7)	146 (42,0)	127 (42,6)	122 (41,2)
1	204 (58,3)	202 (58,0)	171 (57,4)	174 (58,8)
Diagnostic initial, n (%)				
Adénocarcinome de la JOG	110 (31,4)	122 (35,1)	99 (32,6)	99 (33,4)
Adénocarcinome gastrique	240 (68,6)	226 (64,9)	201 (67,4)	197 (66,6)
Statut de la maladie à l'inclusion, n (%)				
Localement avancé	10 (2,9)	7 (2,0)	8 (2,7)	6 (2,0)
Métastatique	340 (97,1)	341 (98,0)	290 (97,3)	290 (98,0)
Statut PD-L1, n (%)				
Positif	298 (85,1)	296 (85,1)	-	-
Négatif	52 (14,9)	52 (14,9)	-	-

Les patients avaient un âge médian de 63 ans, des hommes dans 80% des cas, et pour environ un tiers venaient d'Asie. Les deux tiers des patients avaient un adénocarcinome gastrique, et la quasi-totalité des patients était au stade métastatique de leur maladie. Il est à noter qu'environ 80% des patients avaient un niveau IHC3+, et deux patients (un dans chaque groupe) avaient une surexpression HER2 de niveau IHC1+. Au total, 85% des patients des deux groupes avaient un score CPS ≥ 1.

Concernant le protocole de chimiothérapie reçu par les patients (population globale) :

- 297 patients (84,9%) du groupe expérimental, et 299 patients (85,9%) du groupe contrôle ont reçu CAPOX [capécitabine + oxaliplatine] ;
- Respectivement, 53 patients (15,1%) et 49 patients (14,1%) ont reçu le protocole FP [5-FU + cisplatine].

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), définies respectivement comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès toutes causes confondues (évaluation par un comité de revue indépendant [CRI] selon les critères RECIST v1.1), et le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha était le taux de réponse objective (TRO) évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1, défini par la proportion de patients ayant atteint une réponse complète ou une réponse partielle.

La gestion du risque alpha suivait une approche hiérarchique selon le modèle de Maurer et Bretz, avec une réallocation du risque alpha unilatéral selon des pondérations présentées dans le schéma ci-dessous.

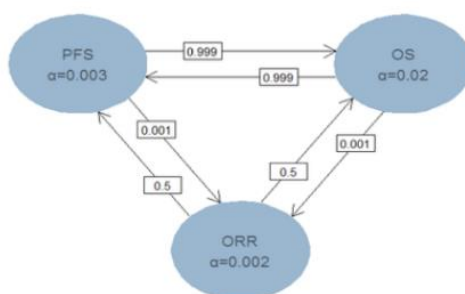


Figure 2 : Approche hiérarchique initiale selon Maurer & Bretz pour contrôle du risque α (étude KEYNOTE-811)

Au total, 3 analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale (AF) étaient prévues au protocole, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. L'inflation du risque alpha liée aux analyses intermédiaires est gérée par la méthode de O'Brien et Fleming approchée par Lan-DeMets.

Analyse	Critère de jugement	Moment de l'analyse	Objectif de l'analyse	Date de gel de base
AI 1	TRO	Les 260 premiers participants qui ont eu au moins 8,5 mois de suivi.	Analyse finale TRO	17/06/2020
AI 2	SSP SG	~ 542 évènements de SSP. ~ 9 mois après la randomisation du dernier patient.	Analyse intermédiaire de la SSP Analyse intermédiaire de la SG	25/05/2022
AI 3	SSP SG	~ 606 évènements de SSP. ~ 18 mois après la randomisation du dernier patient.	Analyse finale SSP Analyse intermédiaire de la SG	29/03/2023
AF	SG	~ 551 décès. ~ 28 mois après la randomisation du dernier patient.	Analyse finale de la SG	20/03/2024

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha sur les autres critères de jugement, leur analyse est considérée comme exploratoire et ne sera par conséquent pas décrite dans cet avis.

Résultats sur les critères de jugement principaux

Il est à noter que l'étude prévoyait l'inclusion des patients quel que soit leur statut PD-L1. L'AMM a été octroyée spécifiquement dans la population restreinte CPS ≥ 1 (soit 85% de l'effectif total). Les données seront présentées en population ITT, et en population restreinte d'AMM.

→ Survie sans progression (SSP)

Il est à noter que l'amendement 5, réalisé après début des inclusions, a modifié les règles de censure de la SSP et a ajouté une analyse intermédiaire de la SSP, et que l'amendement 6 a supprimé l'AI1 prévue pour la SSP (à la demande des autorités). Des analyses de sensibilité à la définition des censures ont été réalisées.

Analyse intermédiaire de la SSP

En date du 25/05/2022, gel de base pour l'AI2, la durée du suivi médian était de 15 mois environ (16,1 mois pour le groupe expérimental, et 14,8 mois pour le groupe contrôle), l'exposition moyenne au traitement était de 11,6 mois pour le groupe expérimental, et 10,0 mois pour le groupe contrôle ; la population d'analyse pour cette AI2 était constituée de 350 patients dans le groupe expérimental, et 348 dans le groupe contrôle, soit l'effectif total final.

A cette date, 484 événements avaient eu lieu, sur les 542 attendus, 78% des inclus avaient arrêté le traitement (essentiellement pour cause de progression). L'analyse de la SSP par un CRI a montré un HR de 0,72 (IC₉₅ % : 0,60-0,87) ; p=0,0002) avec une médiane à 10 mois versus 8.1 mois dans le groupe contrôle.

Les analyse de sensibilité au codage des censures confirment ces résultats.

Analyse finale de la SSP

En date du 29/03/2023, gel de base pour l'AI3, l'exposition moyenne au traitement était de 12,8 mois pour le groupe expérimental, et 10,8 mois pour le groupe contrôle ; la population d'analyse pour cette AI3 était constituée de 350 patients dans le groupe expérimental, et 348 dans le groupe contrôle, soit l'effectif total final.

• Population ITT

A cette date, 514 événements avaient eu lieu sur les 542 attendus ; l'analyse de la SSP par un CRI, réalisée dans la population ITT, a montré un HR de 0,73 (IC₉₅ % : 0,61-0,87) ; p=0,0002) avec une médiane à 10 mois versus 8,1 mois dans le groupe contrôle, soit une différence entre médianes de 1,9 mois.

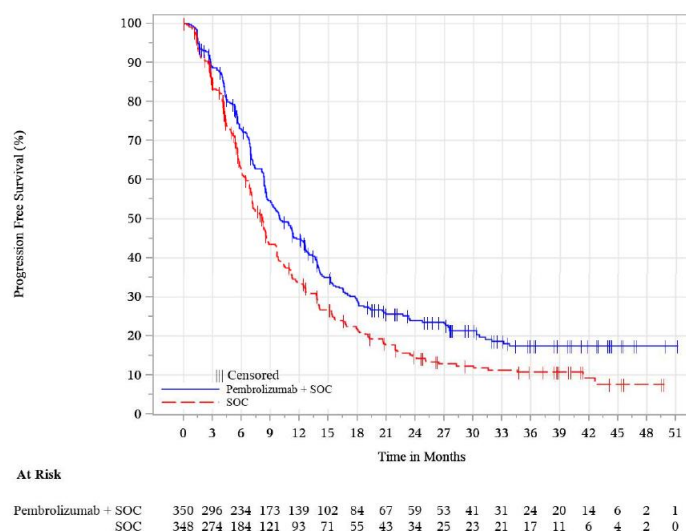


Figure 3 : Kaplan-Meier des courbes de SSP (Population globale ; analyse en ITT ; cut-off du 29/03/2023)

- **Sous-groupe CPS ≥ 1 (périmètre de l'AMM)**

L'analyse en sous-groupe exploratoire chez les patients avec un score CPS ≥ 1 (298 dans le groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie et 296 dans le groupe trastuzumab + chimiothérapie), a estimé un HR de 0,71, (IC_{95%} [0,59 ; 0,86]) avec une médiane à 10,9 mois versus 7,3 mois dans le groupe contrôle.

Il est à noter qu'un test d'interaction a été réalisé : une interaction non significative selon le statut PD-L1 a été mise en évidence (p-value = 0,1648).

→ **Survie globale (SG)**

Analyses intermédiaires de la SG

En date du 25/05/2022, gel de base pour l'AI2, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour ce critère dans la population ITT (HR = 0,87 (IC_{95%} [0,72 ; 1,06] ; p = 0,0842).

En date du 29/03/2023, gel de base pour l'AI3, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour ce critère dans la population ITT (HR = 0,84 (IC_{95%} [0,70 ; 1,01] ; p = 0,0292 > seuil de 0,0148162).

Analyse finale de la SG

En date du 20/03/2024, gel de base pour l'analyse finale de la SG, la durée du suivi médian était de 18,3 mois, l'exposition moyenne au traitement était de 13,4 mois pour le groupe expérimental, et 11,0 mois pour le groupe contrôle.

- **Population ITT**

A cette date, 555 événements avaient eu lieu sur les 551 attendus. L'analyse de la SG a montré un HR de 0,80 (IC_{95%} [0,67 ; 0,94] ; p=0,0040) en faveur de l'ajout du pembrolizumab à l'association chimiothérapie-trastuzumab, avec une médiane à 20 mois versus 16,8 mois dans le groupe contrôle, soit une différence entre médianes de 3,2 mois.

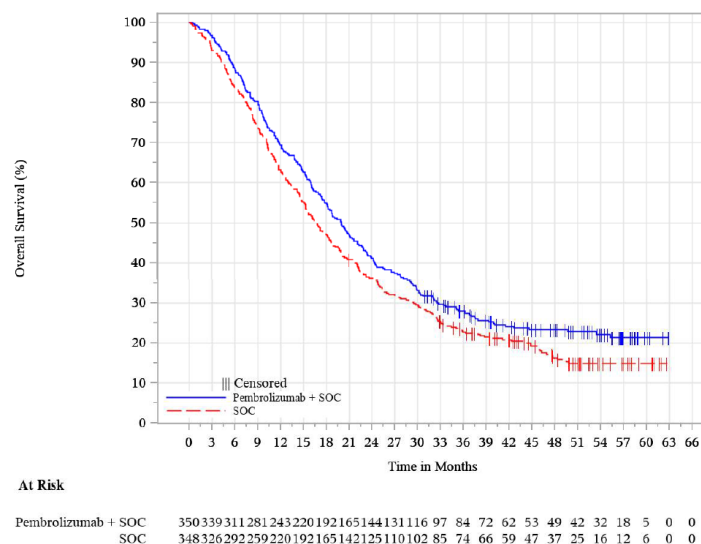


Figure 4 : Kaplan-Meier des courbes de SG (Population globale ; analyse en ITT ; cut-off du 20/03/2024)

- **Sous-groupe CPS ≥ 1 (périmètre de l'AMM)**

L'analyse en sous-groupe exploratoire chez les patients avec un score CPS ≥ 1 (298 dans le groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie et 296 dans le groupe trastuzumab +

chimiothérapie), a estimé un HR=0,79, (IC_{95%} [0,66 ;0,95]) avec une médiane à 20,06 mois versus 15,67 mois dans le groupe contrôle.

Il est à noter qu'un test d'interaction selon le statut PD-L1a été réalisé :

- une interaction significative selon le statut PD-L1 a été retrouvée (p-value = 0,0405) sur les données de l'AI3 ;
- une interaction non significative selon le statut PD-L1 a été mise en évidence (p-value = 0,1802) sur les données de l'analyse finale. Pour information, l'effet sur la survie globale retrouvée chez les 104 patients ayant un score CPS < 1 était quantifié par un HR = 1,10 (IC_{95%} [0,72 ;1,68]).

Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé

→ Taux de réponse objective (TRO) – analyse du 17/06/2020

L'analyse finale du TRO, critère de jugement secondaire hiérarchisé, a été réalisée en date du 17/06/2020 (AI1 prévue au protocole).

En date du 17/06/2020, la durée du suivi médian était de 8 mois environ, l'exposition moyenne au traitement était d'environ 180 jours (202,7 jours pour le groupe expérimental, et 179,1 jours pour le groupe contrôle) ; la population d'analyse pour cette AI1 était constituée de 133 patients dans le groupe expérimental, et 131 dans le groupe contrôle.

A cette date, l'association pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport au trastuzumab + chimiothérapie : 74,4% vs 51,9% ; Δ = 22,5% (IC_{95%} [11,2 ; 33,7] ; p=0,00006).

Il est à noter que 15 patients (11,3%) du groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie et 4 patients (3,1%) du groupe contrôle ont obtenu une réponse complète.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-811 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research on Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*), QLQ-STO22¹² et EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Questionnaire*). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Dans l'étude KEYNOTE-811, le pembrolizumab était évalué en association à une chimiothérapie et un anti-HER-2 (5-FU + cisplatine + trastuzumab ou capécitabine + oxaliplatine + trastuzumab). Tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) ; les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 30% des patients) ont été : une diarrhée (52,6% dans le groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie et 47,1% dans le groupe trastuzumab + chimiothérapie), des nausées (48,3% dans chaque groupe), une anémie (respectivement 45,7% et 46,5%), des vomissements (respectivement 33,1% et 28,6%), et une perte d'appétit (respectivement de 32,3% et 32,4%). La fréquence des arrêts

¹² Questionnaire spécifique du cancer gastrique développé en complément de l'EORTC-QLQ-C30.

de l'un des traitements de l'étude à la suite d'un EI a été de 41,4% dans le groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie, et de 38,4% dans le groupe trastuzumab + chimiothérapie.

Au total, 23 décès (6,6%) sont survenus dans le groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie et 22 (6,4%) dans le groupe trastuzumab + chimiothérapie. Parmi ces décès, 7 ont été considérés comme liés au traitement d'étude : 4 dans le groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie (pneumonie, hépatite, sepsis, accident ischémique cérébral) et 3 dans le groupe trastuzumab + chimiothérapie (myocardite, embolie pulmonaire, angiocholite).

Les EI de grade 3 et plus ont concerné 71,1% du groupe pembrolizumab + trastuzumab + chimiothérapie et 65,9% des patients du groupe trastuzumab + chimiothérapie. Les plus fréquents étaient d'ordre hématologique (anémie (13,1% versus 10,1%), neutropénie (6,6% versus 5,2%), thrombopénie (6,6% versus 6,9%)).

L'incidence des EI graves a été identique entre les 2 groupes de traitement (46% dans chaque groupe).

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 42.0 en date du 22 février 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables à médiation immunitaire.
Risques importants potentiels	En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab. Réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques.
Informations manquantes	Aucune

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude n'est en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

4. Discussion

La demande d'accès précoce post-AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des collectivités pour l'indication « en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 », repose sur les résultats de l'étude de phase III KEYNOTE-811. Au total, 698 patients ont été inclus, tous atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2-positif, quel que soit leur statut PD-L1 (CPS < 1 ou ≥ 1), et ont été randomisés entre pembrolizumab ou un placebo, tous deux en association à une chimiothérapie-antiHER2 (5-FU + cisplatine + trastuzumab ou capécitabine + oxaliplatine + trastuzumab).

Une supériorité de l'ajout du pembrolizumab a été démontrée sur la population ITT, sur les critères de jugement suivants :

- **Survie sans progression évaluée par un CRI (co-critère principal) : HR de 0,73 (IC_{95%} : 0,61-0,87) ; p=0,0002, avec une médiane à 10 mois versus 8,1 mois dans le groupe contrôle ;**
- **Survie globale (co-critère principal) : HR de 0,80 (IC_{95%} [0,67 ; 0,94]) ; p=0,0040, avec une médiane à 20 mois versus 16,8 mois dans le groupe contrôle.**
- **Taux de réponse objective (critère secondaire hiérarchisé) : 74,4% dans le groupe expérimental versus 51,9% dans le groupe contrôle Δ = 22,5% (IC_{95%} [11,2 ; 33,7] ; p=0,00006).**

La population retenue par l'AMM correspond au sous-groupe des patients avec un score CPS ≥ 1 repose sur une analyse exploratoire sans contrôle du risque alpha. L'analyse de la survie globale sur ce sous-groupe a suggéré un HR de 0,79 (IC_{95%} : 0,66-0,95) en faveur de l'ajout du pembrolizumab à l'association chimiothérapie-trastuzumab. Il est à noter qu'un test d'interaction a été réalisé ; une interaction significative selon le statut PD-L1 a été retrouvée dans l'AI3 (p-value = 0,0405) mais est non significative dans l'analyse finale (p-value = 0,1802).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- un gain en survie globale (différence de médianes de 3,2 mois) dans la population globale de l'étude (ITT) et celui de la SSP de près de 2 mois, avec un profil de tolérance notamment marqué par des EI immuno-médiés ;
- les résultats de l'étude sur le seul sous-groupe retenu par l'AMM sont issus d'une analyse sans contrôle du risque alpha ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie qui auraient permis d'évaluer l'impact de l'ajout du pembrolizumab à un protocole associant deux chimiothérapies au trastuzumab ;
- l'absence de patients ayant un score ECOG supérieur à 1.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbi-mortalité, mais aucun impact n'a été démontré à ce jour sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée.

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique sont généralement diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un pronostic vital engagé à court terme : la survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6% avec une médiane de survie globale (SG) inférieure à un an. Concernant la surexpression HER-2, elle concernerait 10 à 23% des adénocarcinomes gastriques, et 15 à 30% des adénocarcinomes de la JOG. Comme pour tous les cancers, la qualité de vie peut être altérée.

5.2 Absence de traitement approprié

La bichimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine en association au trastuzumab ne peuvent plus être considérés comme traitement approprié au regard de l'apport prévisible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité de pembrolizumab associé à une bichimiothérapie à base de sel de platine et de trastuzumab a été démontrée par rapport au placebo associé à la bichimiothérapie + trastuzumab en matière de survie sans progression et de survie globale, dans une étude en double aveugle comparative randomisée.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible/n'est pas susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité (survie sans progression et survie globale) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en matière de survie sans progression en faveur de l'ajout de KEYTRUDA (pembrolizumab) (médiane de 10 mois dans le groupe pembrolizumab associé à la chimiothérapie-trastuzumab *versus* 8,1 mois dans le groupe comparateur) et de survie globale (médiane de 20 mois dans le groupe pembrolizumab associé à la chimiothérapie-trastuzumab *versus* 16,8 mois dans le groupe comparateur);
- et il est susceptible de participer à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « En association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ».

- ➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.** Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.