



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

pembrolizumab
KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 .

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la 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 .

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

Place du médicament

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine est un traitement de première ligne chez les patients 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 .

En l'absence de données compte tenu des critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-590, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type II ou III (classification Siewert).

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	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, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.
SMR	<p>IMPORTANT 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 <u>uniquement de type I (classification Siewert)</u>, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de première ligne, des patients adultes atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, de type II ou III (classification Siewert) localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.</p>
ASMR	<p>▶ Dans le périmètre de remboursement Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport à cette chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • survie globale avec un gain médian absolu de 4,1 mois (médiane de 13,5 mois vs. 9,4 mois, HR = 0,62 (IC95% : [0,49 ; 0,78]), p < 0,0001), • survie sans progression avec un gain médian absolu de 2 mois (médiane de 7,5 mois vs. 5,5 mois, HR = 0,51 (IC95% : [0,41 ; 0,65]), p < 0,0001) ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un profil de tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie acceptable par rapport à la chimiothérapie seule mais marqué par des événements indésirables particuliers liés à l'immunothérapie ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie <p>la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.</p> <p>▶ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement Sans objet</p>
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine est un traitement de première ligne chez les patients 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.</p> <p>En l'absence de données compte tenu des critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-590, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type II ou III (classification Siewert).</p>

Population cible	Dans le périmètre du remboursement : 1 875 nouveaux cas par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 24/06/2021 : « KEYTRUDA, **en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine**, est indiqué dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un **cancer de l'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** . »

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal qui potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

Pour rappel, KEYTRUDA (pembrolizumab) est déjà indiqué en monothérapie ou en association dans plusieurs cancers (cf. paragraphe 02 du présent avis) notamment : le mélanome, le cancer bronchique, le cancer urothélial, le cancer du rein, le cancer épidermoïde tête et cou, le cancer colorectal et le lymphome de Hodgkin.

A noter que, dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage, le laboratoire MSD a retiré en Europe, le 10 décembre 2019, une demande d'AMM en cours d'instruction¹ par l'EMA pour KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans l'indication : "KEYTRUDA as monotherapy for the treatment of recurrent locally advanced or metastatic oesophageal cancer in adults whose tumours express PD-L1 with CPS ≥ 10 and who have received prior systemic therapy."²

02 INDICATIONS

« Mélanome

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

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment

¹ EMEA. KEYTRUDA: Withdrawal assessment report. EMA/CHMP/128687/2020.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-keytruda-ii-72_en.pdf

PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

Carcinome urothélial

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer colorectal

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (voir section 5.1 du RCP)

Cancer de l'œsophage

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, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (voir section 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

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

Test PD-L1

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

[...]

Posologie

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

[...]

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

[...]

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

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

[...]

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

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

[...]

Mode d'administration

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

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

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

04 BESOIN MEDICAL

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

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

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

En 2018, 3 224 cas³ atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ont été nouvellement diagnostiqués en France (soit environ 60% de l'ensemble des cancers de l'œsophage) et le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

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

Les patients sont généralement diagnostiqués à un stade avancé. Ce cancer est de mauvais pronostic, il engage le pronostic vital des patients à court terme : la survie médiane à 5 ans est de 14% en France^{3,4} pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome.

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

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JGO⁷ ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JGO ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JGO

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

Stratégie thérapeutique

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

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

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou un adénocarcinome, localement avancé non résécable (en cas de contre-indication à la radiothérapie) ou au stade métastatique, le recours à un traitement systémique seul (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence. Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association sont le

³ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

⁴ Cariou M, Robaszekiewicz M, Bouvier A-M, Bouvier V, Lecoffre C, Lafay L et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020,

cisplatine, et le 5-fluorouracile^{5,67}. D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement⁸.

Actuellement, les adénocarcinomes de la JGO de type I de la classification de Siewert avancé non résécable, ou au stade métastatique sont traités comme les cancers de l'œsophage. Dans certains adénocarcinomes métastatiques de la jonction œsogastrique (JOG) surexprimant HER 2 (15-20% des cas), un traitement par thérapie ciblée (trastuzumab⁹) peut également être proposé en association à une chimiothérapie.

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

Le besoin médical non résécable avancé ou métastatique du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne est actuellement partiellement couvert par les chimiothérapies. Le pronostic à ce stade est sombre, avec une survie à 5 ans de 14% en France^{3,10} pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome. Par conséquent, il existe un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁵ Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'oesophage, HAS-INCa, septembre 2011

⁶ Lordick F., Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016 ;27(5): v50-57.

⁷ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 2.2021.

⁸ Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 23/09/2016).

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à HERCEPTIN (trastuzumab) en date du 11 mai 2016.

¹⁰ Cariou M, Robaszkievicz M, Bouvier A-M, Bouvier V, Lecoffre C, Lafay L et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020,

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en **traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.**

05.1 Médicaments

Les sels de platine et le 5-FU sont actuellement les principales molécules recommandées^{24,25} et utilisées dans le cadre des protocoles citées dans le tableau 1 ci-dessous et sans distinction par rapport à la présence ou pas du PDL1.

Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA en association à la chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer de l'œsophage, quelle que soit l'histologie, ou de l'adénocarcinome la JGO HER-2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) <i>ARROW GENERIQUES</i> et autres génériques	Non	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaisons	Oui
CISPLATINE ACCORD (cisplatine) <i>ACCORD HEALTHCARE</i> et autres génériques	Non	Tumeurs de l'œsophage	17/12/2014 Inscription	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
CISPLATINE DAKOTA (cisplatine) <i>DAKOTA PHARM</i> et autres génériques	Non	Cancers de l'œsophage	06/11/2002 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison	Oui

ASMR : Amélioration du service médical rendu ; CPT : Classe pharmaco-thérapeutique ; DCI : Dénomination commune internationale ; SMR : Service médical rendu.

En première ligne de traitement, selon les recommandations françaises (TNCD⁸) ou américaine (NCCN⁶) et dans la pratique courante, l'oxaliplatine est un produit utilisé notamment dans le protocole FOLFOX comme une option de traitement, il peut donc être considéré comme un comparateur

cliniquement pertinent. Ce produit n'a toutefois pas l'AMM dans l'indication du cancer de l'œsophage en France et n'a pas été évalué par la commission de la Transparence dans cette indication.

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

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le sous-groupe de patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé, non résécable, la radio-chimiothérapie est préconisée.⁸

► Conclusion

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant :

“For the treatment of patients with locally advanced or metastatic esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) (tumors with epicenter 1 to 5 centimeters above the GEJ) carcinoma that is not amenable to surgical resection or definitive chemoradiation either:

- **in combination with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy, or**
- as a single agent after one or more prior lines of systemic therapy for patients with tumors of squamous cell histology that express PD-L1 (CPS ≥ 10) as determined by an FDA-approved test.”

* Le nouveau libellé de l'AMM est indiqué en gras (décision de la FDA du 22 mars 2021).

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	En cours (oui à la décision CE pour l'AMM)	NA
Pays-Bas	En cours	NA

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande de prise en charge de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans son extension d'indication **du traitement de première ligne du cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10** repose sur les résultats de l'étude KEYNOTE-590.

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

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude KEYNOTE-590

Référence	JM Sun, M A Shah, P Enzinger <i>et al.</i> Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398 : 759-71.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03189719
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie (cisplatine + 5-FU) par rapport à la chimiothérapie seule, en 1 ^{ère} ligne de traitement du cancer de l'œsophage (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde) ou de l'adénocarcinome de la JGO Siewert I, localement avancé non résécable ou métastatique en termes de survie globale et de survie sans progression.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, comparant pembrolizumab en association à une chimiothérapie (cisplatine + 5-FU) versus cette même chimiothérapie + placebo. La randomisation a été effectuée selon un ratio (1:1) et a été stratifiée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- la région géographique (Asie vs. le reste du monde) ;- le type histologique (adénocarcinome vs. carcinome épidermoïde) ;- et le statut de performance ECOG (0 vs.1). <u>A noter qu'il n'y a pas eu de stratification selon le seuil d'expression de PD-L1 (score CPS) à la randomisation.</u>
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement ¹¹ (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 25/07/2017-31/05/2019. Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire (analyse principale) : 02/07/ 2020. <i>Etude en cours.</i> La date de l'analyse finale de la SG est prévue pour le 01/07/2022 Etude conduite dans 168 centres dans 26 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 30 patients). La période de recrutement inclut celle d'une cohorte de 106 patients chinois randomisée selon les mêmes facteurs de stratification.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age \geq 18 ans,- Adénocarcinome ou carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, confirmé par histologie ou cytologie, OU

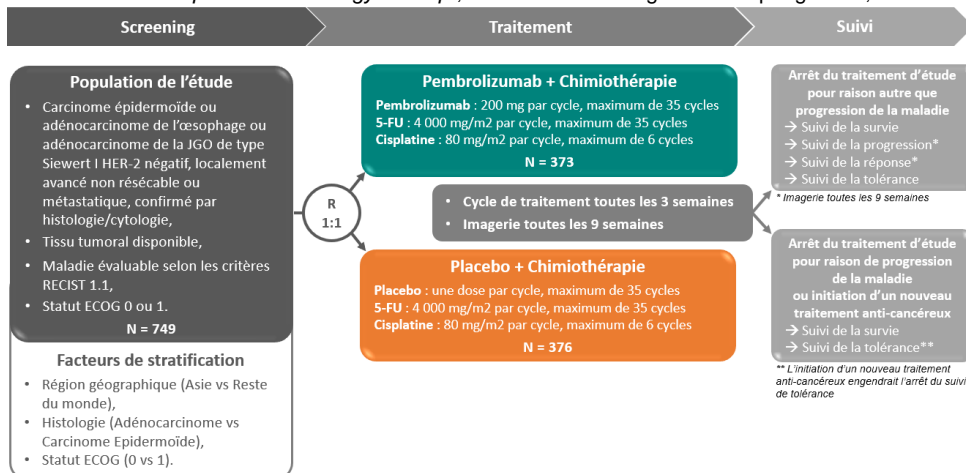
¹¹ La période de recrutement a été divisée en 2 : la période de recrutement de la cohorte globale et celle de recrutement de l'étude d'extension en Chine (cohorte de 106 patients). Les populations de la cohorte globale et de l'étude d'extension en Chine ont été fusionnées pour les analyses principales et correspondent ainsi à la population globale de l'étude.

	<p>adénocarcinome de la JGO Siewert I localement avancé ou métastatique HER-2 négatif (les patients avec HER-2 positif connu ne sont pas éligibles et en cas de statut HER-2 inconnu le centre devait procéder à une recherche selon la pratique standard locale)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1, telle qu'évaluée radiologiquement par l'investigateur, - Statut de performance ECOG de 0 ou 1, - Tissu tumoral disponible (nouvellement obtenu ou archive) pour la détermination du seuil d'expression de PD-L1 par immunohistochimie. L'expression PD-L1 était évaluée de façon centralisée.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de l'œsophage localement avancé résécable ou pouvant être traité par radiothérapie ; - Antécédent de traitement pour un adénocarcinome ou carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, ou pour un adénocarcinome de la JGO Siewert de type I localement avancé non résécable ou métastatique (les patients pouvaient avoir reçu un précédent traitement néoadjuvant ou adjuvant en considérant les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> (1) l'évaluation de la progression de la maladie devait être confirmée par tomодensitométrie ; (2) un traitement à visée curative, administré en tant que chimiothérapie ou radiochimiothérapie était considéré comme une ligne de traitement si la maladie avait progressé pendant le traitement ou dans les 6 mois après l'arrêt du traitement ; (3) une réduction de dose et/ou le changement d'un ou plusieurs agents en raison d'une toxicité/intolérance, jugés nécessaire par l'investigateur, ne constituait pas une nouvelle ligne de traitement) ; - Métastases actives du système nerveux central et/ou de méningite carcinomateuse ; - Maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 dernière années ; - Diagnostic d'immunodéficience ou traitement chronique par corticostéroïdes systémiques ou tout autre traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1ère dose du traitement de l'étude ou antécédent de transplantation d'organe ; - Pneumopathie inflammatoire ou antécédents de pneumopathie inflammatoire (non infectieuse) ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes ; - Infection nécessitant un traitement systémique ; - Antécédent de traitement immunologique ciblant le PD-1, PD-L1/PD-L2 ou un autre co-inhibiteur du récepteur de la cellule T (CTLA-4, OX-40, CD137) ou précédente participation à une étude évaluant le pembrolizumab.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<p>Traitement par radiothérapie dans les 14 jours suivant la randomisation. Les patients qui avaient reçu une radiothérapie plus de 14 jours avant la randomisation devaient avoir complètement récupéré de tout événement indésirable (EI) ou toxicité.</p>

Figure 1. Schéma de l'étude KEYNOTE-590

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; JGO : Jonction gastro-oesophagienne ; RECIST :

Schéma de l'étude



Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

L'évaluation de la réponse tumorale et du statut de la maladie a été effectuée à l'inclusion et toutes les 9 semaines après la randomisation et jusqu'à la progression documentée par imagerie de la maladie, l'instauration d'un nouveau traitement anti-cancéreux, la survenue du décès, le retrait du consentement ou la fin de l'étude

Les patients ayant une progression confirmée de la maladie ou instaurant un nouveau traitement anti-cancéreux sont entrés dans la phase de suivi de la survie.

Traitements étudiés

Groupes de traitement

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir les traitements suivants :

- **Groupe pembrolizumab + chimiothérapie**
pembrolizumab + cisplatine + 5-fluorouracile (5-FU)
- **Groupe placebo + chimiothérapie**
placebo + cisplatine + 5-fluorouracile (5-FU)

Les posologies des traitements de l'étude KEYNOTE-590 sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Médicament	Dose	Fréquence et voie d'administration	Période de traitement
Pembrolizumab	200 mg	Toutes les 3 semaines (Q3W) en perfusion IV	J1 de chaque cycle
Placebo (Solution saline)	NA	Q3W en perfusion IV	J1 de chaque cycle
Cisplatine	80 mg/m ²	Q3W en perfusion IV	J1 de chaque cycle
5-FU	800 mg/m ² /j pendant 5 jours (soit 4 000 mg/m ² au total par cycle)	Q3W en perfusion IV	En continu de J1 à J5 de chaque cycle

Durée de traitement

Le traitement par pembrolizumab et celui par 5-FU ont été limités à 35 cycles (ou selon la pratique standard locale) et le traitement par cisplatine était limité à 6 doses. Les traitements ont été administrés jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable, ou la fin des 35 cycles de l'association pembrolizumab + chimiothérapie (soit environ 2 ans).

Aucun cross-over du groupe chimiothérapie vers le groupe pembrolizumab + chimiothérapie n'était autorisé.

Critère de jugement principal

Critères de jugement principaux

-Survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient quelle que soit la cause.

La SG a été évaluée dans les populations suivantes :

	<ul style="list-style-type: none"> - chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (population épidermoïde CPS ≥ 10), - chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (population épidermoïde quel que soit le score CPS), - chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (population CPS ≥ 10), - chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO (population globale). <p>-Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la randomisation et la 1^{ère} progression (selon les critères RECIST v1.1) ou la survenue du décès du patient quelle qu'en soit la cause.</p> <p>La SSP a été évaluée dans les populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - population épidermoïde, - population CPS ≥ 10, - population globale. <p>La SG et la SSP ont été analysées selon le principe de l'intention de traiter (ITT).</p>																																
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale (TRG) évaluée par l'investigateur, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon les critères RECIST v1.1 dans la population totale. <p><u>Autres critères de jugement secondaires (exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 dans les populations épidermoïde CPS ≥ 10, épidermoïde et <u>CPS ≥ 10.</u> - Durée de la réponse évaluée par l'investigateur, définie pour les patients présentant une RC ou une RP, comme le délai entre la date de la 1^{ère} réponse (RC ou RP) documentée et la date de progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue du décès du patient quelle qu'en soit la cause. La durée de la réponse était évaluée dans les populations épidermoïde CPS ≥ 10, épidermoïde, CPS ≥ 10 et globale. - Tolérance - Qualité de vie dans les populations épidermoïde CPS ≥ 10, épidermoïde, CPS ≥ 10 et globale 																																
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p><u>Nombre de sujets nécessaires</u></p> <p>Le nombre de sujets nécessaires a été évalué en se basant sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la SSP suivait une distribution exponentielle avec une durée médiane de SSP de 6 mois dans le groupe contrôle ; - la SG suivait une distribution exponentielle avec une durée médiane de SG de 12 mois dans le groupe contrôle ; - une période d'inclusion de 22 mois ; - un pourcentage annuel d'arrêts prématurés d'étude de 5% pour la SSP et la SG. <p>Le nombre d'événements nécessaires, la puissance, le HR estimé et le risque alpha unilatéral au début de la stratégie de test pour l'analyse finale de la SSP et de la SG sont présentés dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="448 1688 1431 2047"> <thead> <tr> <th>Hypothèses</th> <th>Nombre d'événements nécessaires</th> <th>Puissance</th> <th>HR détecté Risque alpha unilatéral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">SG</td> </tr> <tr> <td>H1 : dans la population épidermoïde CPS ≥ 10</td> <td>233 décès</td> <td>84,5%</td> <td>HR : 0,65 Alpha initial = 0,012</td> </tr> <tr> <td>H2 : dans la population épidermoïde</td> <td>455 décès</td> <td>88,3%</td> <td>HR : 0,72 Alpha initial = 0,011</td> </tr> <tr> <td>H3 : dans la population CPS ≥ 10</td> <td>311 décès</td> <td>96,2%</td> <td>HR : 0,65 Alpha réalloué = 0,023</td> </tr> <tr> <td>H4 : dans la population globale</td> <td>627 décès</td> <td>94,6%</td> <td>HR : 0,75 Alpha réalloué = 0,025</td> </tr> <tr> <td colspan="4">SSP</td> </tr> <tr> <td>H5 : dans la population épidermoïde</td> <td>460 événements de SSP</td> <td>82,8%</td> <td>HR : 0,7 Alpha initial = 0,002</td> </tr> </tbody> </table>	Hypothèses	Nombre d'événements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral	SG				H1 : dans la population épidermoïde CPS ≥ 10	233 décès	84,5%	HR : 0,65 Alpha initial = 0,012	H2 : dans la population épidermoïde	455 décès	88,3%	HR : 0,72 Alpha initial = 0,011	H3 : dans la population CPS ≥ 10	311 décès	96,2%	HR : 0,65 Alpha réalloué = 0,023	H4 : dans la population globale	627 décès	94,6%	HR : 0,75 Alpha réalloué = 0,025	SSP				H5 : dans la population épidermoïde	460 événements de SSP	82,8%	HR : 0,7 Alpha initial = 0,002
Hypothèses	Nombre d'événements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral																														
SG																																	
H1 : dans la population épidermoïde CPS ≥ 10	233 décès	84,5%	HR : 0,65 Alpha initial = 0,012																														
H2 : dans la population épidermoïde	455 décès	88,3%	HR : 0,72 Alpha initial = 0,011																														
H3 : dans la population CPS ≥ 10	311 décès	96,2%	HR : 0,65 Alpha réalloué = 0,023																														
H4 : dans la population globale	627 décès	94,6%	HR : 0,75 Alpha réalloué = 0,025																														
SSP																																	
H5 : dans la population épidermoïde	460 événements de SSP	82,8%	HR : 0,7 Alpha initial = 0,002																														

H6 : dans la population CPS \geq 10	320 événements de SSP	62,2%	HR : 0,7 Alpha réalloué = 0,002
H7 : dans la population globale	630 événements de SSP	95,1%	HR : 0,75 Alpha initial = 0,025
TRG			
H8 : dans la population globale		98,7%	Différence : 15% Alpha réalloué = 0,025

Les hypothèses H1, H2 et H5 (situées sur la 1^{ère} ligne du graphique) étaient testées en 1^{er} en parallèle. Les hypothèses suivantes n'étaient testées qu'en cas de rejets des hypothèses nulles. Les puissances renseignées sont celles prévues en cas de rejet de l'ensemble des hypothèses précédentes.

La taille de l'échantillon pour la cohorte globale a été estimée à 700 patients. Une fois les 700 patients inclus, des patients chinois continuaient à être randomisés dans l'étude pour que le nombre total de patients atteigne 106.

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales

Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation des critères de jugement principaux (SG et SSP) et du critère de jugement secondaire hiérarchisé (TRG) sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	Méthode statistique	Analyse
critères de jugement principaux		
SG - dans la population Epidermoïde CPS \geq 10 - dans la population Epidermoïde - dans la population CPS \geq 10 - dans la population globale	- Les hypothèses de différence entre les traitements étaient estimées par un test log-rank stratifié* - L'estimation des HR était effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox stratifié* à risques proportionnels - Les taux d'événements étaient estimés en fonction du temps selon la méthode de Kaplan-Meier	ITT
SSP par l'investigateur (RECIST 1.1) - dans la population Epidermoïde - dans la population CPS \geq 10 - dans la population globale		
Critère de jugement secondaire hiérarchisé		
TRG par l'investigateur (RECIST 1.1) dans la population globale	- La comparaison du TRG entre les 2 groupes de traitement a été effectuée à l'aide de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée*	ITT

*: Les facteurs de stratification étaient identiques à ceux de la randomisation (région géographique, type histologique et statut de performance ECOG).

Gestion de la multiplicité des tests

Les analyses de l'efficacité de pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule ont été réalisées séquentiellement selon le principe de l'analyse en ITT avec un contrôle du risque alpha dans différentes populations. Au total 8 hypothèses ont été testées : 4 hypothèses pour la survie globale (SG), 3 hypothèses pour la survie sans progression (SSP) et 1 pour le taux de réponse globale (TRG).

Hypothèses pour la SG

La SG est supérieure avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule :

- dans la population Epidermoïde CPS \geq 10 : **Hypothèse H1** ;
- dans la population Epidermoïde : **Hypothèse H2** ;
- dans la population CPS \geq 10 : **Hypothèse H3** ;
- dans la population globale : **Hypothèse H4**.

Hypothèses pour la SSP

La SSP est supérieure avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule :

- dans la population Epidermoïde : **Hypothèse H5** ;
- dans la population CPS \geq 10 : **Hypothèse H6** ;
- dans la population globale : **Hypothèse H7**.

Hypothèse pour le TRG

Le TRG est supérieur avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans la population globale : **Hypothèse H8**.

Contrôle du risque alpha (analyse séquentielle)

L'erreur globale de type I était strictement contrôlée à 0,025 en unilatéral avec les allocations suivantes selon les hypothèses testées :

Pour la SG

Méthode d'analyse des résultats

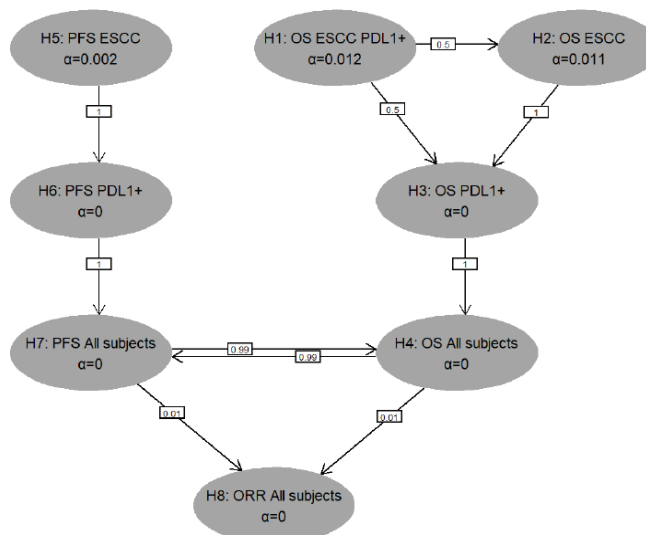
- 0,012 dans la population Epidermoïde CPS ≥ 10 (H1) ;
- 0,011 dans la population Epidermoïde (H2).

Pour la SSP

- 0,002 dans la population Epidermoïde (H5).

La réallocation de l'erreur de type I était autorisée en cas de rejet de l'hypothèse nulle et a utilisé l'approche graphique de Mauer et Bretz.

La stratégie d'allocation et de réallocation du risque alpha aux autres hypothèses selon la séquence de test est décrite dans la figure ci-après.



Les hypothèses H1, H2 et H5 ont été testées en 1^{er} en parallèle. Les hypothèses suivantes n'étaient testées qu'en cas de rejet des hypothèses nulles.

Le TGR n'était testé qu'une seule fois (H8) avec un risque alpha de 0,025 si toutes les hypothèses nulles (H1 à H7) étaient rejetées. Sur la base de 749 patients et un suivi minimum de 10 mois, une différence approximative entre traitement de 7% était nécessaire pour démontrer le bénéfice du pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule avec une puissance de 98,7% (Δ ORR = 15%).

Analyse intermédiaire

Deux analyses de l'efficacité ont été prévues au protocole : une analyse intermédiaire (laquelle était l'analyse principale pour la SSP) et une analyse finale.

La méthode de Lan et DeMets a été utilisée pour contrôler le risque alpha lors de la réalisation de l'analyse intermédiaire et de l'analyse finale.

Les objectifs de l'AI et de l'AF ainsi, que les hypothèses testées, le nombre d'événements nécessaires, et le délai estimé après la randomisation sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Hypothèses testées pour les critères de jugement principaux	Moment de l'analyse	Délai estimé après le 1 ^{er} patient randomisé	Objectif de l'analyse
Analyse intermédiaire (AI)			
SG - dans la population Epidermoïde CPS ≥ 10 - dans la population Epidermoïde - dans la population CPS ≥ 10 - dans la population globale SSP par l'investigateur (RECIST 1.1) - dans la population Epidermoïde - dans la population CPS ≥ 10 - dans la population globale	A la fin du recrutement des patients après un minimum de 13 mois de suivi ~ 460 événements de SSP et 391 décès dans la population Epidermoïde	~ 35 mois	Analyse finale de la SSP et intermédiaire de la SG
Analyse finale (AF)			
SG - dans la population Epidermoïde CPS ≥ 10 - dans la population Epidermoïde - dans la population CPS ≥ 10 - dans la population globale	A un minimum de suivi de 9 mois après l'AI ~ 233 décès dans la population Epidermoïde CPS ≥ 10 et 455 dans la population Epidermoïde	~ 44 mois	Analyse finale de la SG

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes ont été effectuées sur les critères principaux (SG et SSP) pour estimer la cohérence de l'effet du traitement en fonction des variables suivantes :

- Région géographique (Asie vs. reste du monde) ;
- Histologie (adénocarcinome vs. carcinome épidermoïde) ;
- Statut de performance ECOG (0 vs.1) ;
- Catégorie d'âge (< 65 ans vs. ≥ 65 ans) ;
- Genre (homme vs. femme) ;
- Statut de la maladie (localement avancé vs. métastatique).

Population d'analyse

- Les analyses principales d'efficacité ont été interprétées selon le principe de l'intention de traiter (analyse ITT), définie par l'analyse de l'ensemble des patients randomisés (selon le traitement attribué à la randomisation).
- Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population ASaT (*All Subjects-as-Treated*) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysés selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude.
- Les analyses de qualité de vie ont été conduites sur la population PRO FAS (*Patient reported outcomes Full analysis set*) définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant complété au moins une évaluation PRO.

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial a fait l'objet au total de neuf amendements dont les changements ont porté notamment sur le remplacement d'une évaluation de la progression de la maladie en aveugle par l'investigateur au lieu du comité de revu indépendant (CRI), la suppression d'une des 2 analyses intermédiaires planifiées au protocole, l'ajout de critères principaux (SG dans la population Epidermoïde, SG dans la population Epidermoïde CPS ≥ 10, SSP dans la population Epidermoïde).

Résultats :

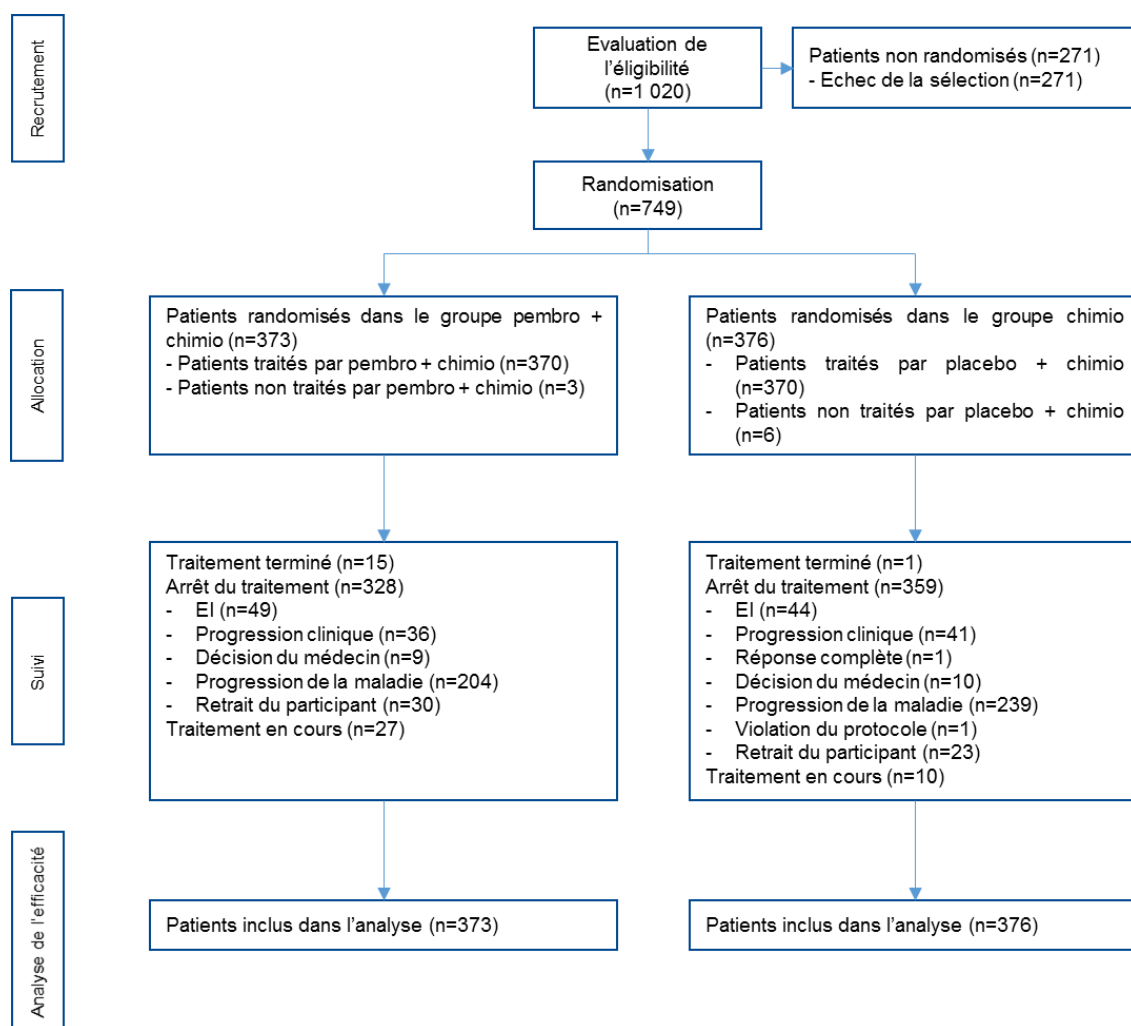
► Effectifs

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

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

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

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude KEYNOTE-590



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

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

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

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

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

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

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

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

Tableau 2. Caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie dans l'étude KEYNOTE-590

Caractéristiques	Population Totale		
	Groupe pembrolizumab + chimiothérapie (N=373)	Groupe Chimiothérapie (N= 376)	Total (N=749)
Age (ans)			
Médiane (min-max)	64,0 (28 - 94)	62,0 (27 - 89)	63,0 (27 - 94)
\geq 65 ans, n (%)	172 (46,1)	150 (39,9)	322 (43,0)
Sexe, n (%)			
Hommes	306 (82,0)	319 (84,8)	625 (83,4)
Région géographique, n (%)			
Asie	196 (52,5)	197 (52,4)	393 (52,5)
Reste du monde	177 (47,5)	179 (47,6)	356 (47,5)
Histologie, n (%)			
Adénocarcinome	99 (26,5)	102 (27,1)	201 (26,8)
- de l'œsophage	58 (15,5)	52 (13,8)	110 (14,7)
- de la JGO	41 (11,0)	50 (13,3)	91 (12,1)
Carcinome épidermoïde	274 (73,5)	274 (72,9)	548 (73,2)
Statut de la maladie, n (%)			
Métastatique	344 (92,2)	339 (90,2)	683 (91,2)
Localement avancé non résécable	29 (7,8)	37 (9,8)	66 (8,8)
Niveau d'expression de PD-L1 (CPS), n (%)			
CPS \geq 10	186 (49,9)	197 (52,4)	383 (51,1)
CPS $<$ 10	175 (46,9)	172 (45,7)	347 (46,3)
Données manquantes ou non évaluable	12 (3,2)	7 (1,9)	19 (2,5)
Score ECOG			
0	149 (39,9)	150 (39,9)	299 (39,9)
1	223 (59,8)	225 (59,8)	448 (59,8)
2	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)

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

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

► **Survie globale (SG)**

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

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

Les résultats sont présentés ci-après :

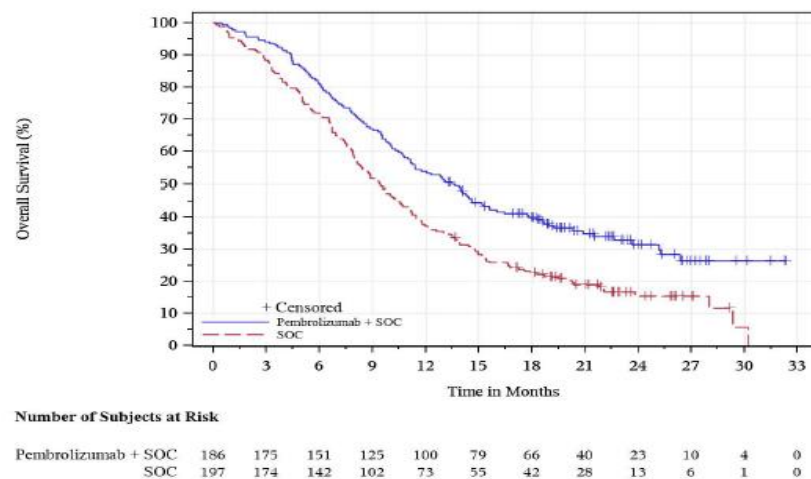
Traitement	N	Nombre d'événements (%)	Médiane en mois (IC95%)	vs. Contrôle		
				Hazard (IC 95%) ^b	Ratio	Valeur de p ^c
Patients cancer épidermoïde avec PD-L1 CPS ≥10 – H1 Hypothèse de supériorité testée à l'AI						
Pembrolizumab + CT	143	94 (65,7)	13,9 (11,1 ; 17,7)	0,57 (0,43 ; 0,75)	<0,0001	<0,0067
CT	143	121 (84,6)	8,8 (7,8 ; 10,5)			
Patients cancer épidermoïde, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 – H2 Hypothèse de supériorité testée à l'AI						
Pembrolizumab + CT	274	190 (69,3)	12,6 (10,2 ; 14,3)	0,72 (0,60 ; 0,88)	0,0006	<0,01003
CT	274	222 (81,0)	9,8 (8,6 ; 11,1)			
Population totale avec PD-L1 CPS ≥10 – H3 Hypothèse de supériorité testée à l'AI (population AMM)						
Pembrolizumab + CT	186	124 (66,7)	13,5 (11,1 ; 15,6)	0,62 (0,49 ; 0,78)	<0,0001	<0,01414
CT	197	165 (83,8)	9,4 (8,0 ; 10,7)			
Population totale, quel que soit le seuil d'expression de PD-L1 –H4 Hypothèse de supériorité testée à l'AI						
Pembrolizumab+ CT	373	262 (70,2)	12,4 (10,5 ; 14,0)	0,73 (0,62 ; 0,86)	<0,0001	< 0,01421
CT	376	309 (82,2)	9,8 (8,8 ; 10,8)			

^a Méthode de Kaplan-Meier. ^b HR et IC 95% associé : modèle de Cox stratifié ; ^c Valeur de p en situation unilatérale, test de log-rank

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

A la date de la première analyse intermédiaire (analyse principale du 02/07/2020), 289 décès étaient survenus (124/186 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 165/197 dans le groupe chimiothérapie seule). La médiane de survie globale a été de 13,5 mois (IC_{95%} : [11,1 ; 15,6]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 9,4 mois (IC_{95%} : [8,0 ; 10,7]) dans le groupe chimiothérapie seule, **soit un gain absolu de + 4,1 mois** en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,62 ; IC_{95%} : [0,49 ; 0,78], p < 0,0001 inférieur au seuil prédéfini de 0,01414 pour cette analyse intermédiaire. Cette analyse intermédiaire étant significative, elle est considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au protocole de l'étude.

Figure 2. Courbes de survie globale (Population CPS ≥ 10 ; Analyse en ITT - Date de gel de la base : 02 juillet 2020) – Etude KEYNOTE-590



L'ensemble des analyses exploratoires en sous-groupe dans cette population de l'AMM est présenté à titre informatif en annexe.

A noter que pour le sous-groupe de patients avec PD-L1 CPS <10 (non préspecifié au protocole), les résultats d'analyses à caractère purement exploratoire rapportent un HR=0,86.

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

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

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

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

^a Méthode de Kaplan-Meier.

^b HR et IC 95% associé : modèle de Cox stratifié ;

^c Valeur de p en situation unilatérale, test de log-rank

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

A la date de la première analyse intermédiaire (analyse principale du 02/07/2020), 314 événements étaient survenus (140/186 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 174/197 dans le groupe chimiothérapie seule. La médiane de survie sans progression a été de 7,5 mois (IC95% : [6,2 ; 8,2]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,5 mois (IC95% : [4,3 ; 6,0])

dans le groupe chimiothérapie seule, **soit un gain absolu de + 2 mois** en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,51 (IC_{95%} : [0,41 ; 0,65]), p < 0,0001 inférieur au seuil prédéfini de 0,002.

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

L'ensemble des analyses exploratoires en sous-groupe dans cette population de l'AMM est présenté à titre informatif en annexe.

A noter que pour le sous-groupe de patients avec PD-L1 CPS <10 (non préspecifié au protocole), les résultats d'analyses à caractère purement exploratoire ont rapporté un HR=0,80.

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

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

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

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

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

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

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

07.2 Qualité de vie

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

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

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

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude KEYNOTE-590

► Evènements indésirables (EI)

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

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

- Majoritairement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie : nausée (67,3% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie vs. 62,7% dans le groupe chimiothérapie), diminution de l'appétit (44,3% vs. 38,1%), fatigue (40,3% vs. 34,1%), diminution du nombre de neutrophiles (37,6% vs. 30,0%), diarrhée (36,5% vs. 33,2%), vomissement (34,1% vs. 31,6%), stomatite (27,0% vs. 25,7%), neutropénie (26,2% vs. 24,3%) et diminution du nombre de leucocytes (26,2% vs. 18,6%).
- Majoritairement dans le groupe chimiothérapie seule : anémie (50,5% vs. 56,2%), constipation (40,0% vs. 40,3%)

► Evènements indésirables de grades ≥ 3

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

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

► Evénements indésirables graves (EIG)

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

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

► Décès

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

► Evénements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

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

► Evénements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

La proportion de patients avec des EIIP a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (25,7%) par rapport au groupe chimiothérapie (11,6%).

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

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 31.0 en date du 19 mai 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions indésirables de type immunologique : <ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, • Colite d'origine immunologique, • Hépatite d'origine immunologique, • Néphrite d'origine immunologique, • Endocrinopathies d'origine immunologique
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

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR/PBRER couvrant la période du 04/09/2019 au 03/09/2020. Sur cette période, toutes indications confondues, laboratoire a recensé un total 10 836 EI considérés comme graves. L'analyse de ces rapports n'a mis au jour aucun nouveau risque en matière de sécurité. Six signaux ont été clôturés concernant la cholangite sclérosante, la fasciite à éosinophiles, l'entérite, la myélite, le syndrome de Sjogren, et la tuberculose. Parmi ces signaux, ceux relatifs à la cholangite sclérosante et la myélite ont été confirmés et ont conduits notamment à une mise à jour du RCP.

07.4 Résumé & discussion

L'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie (cisplatine + 5-FU) a été évaluée dans l'étude KEYNOTE-590, de phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle, versus la même chimiothérapie chez 749 patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (Siewert type I) HER2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (83%), d'âge médian 63 ans, avec un statut de performance ECOG de 0 pour 40% d'entre-eux ou 1 pour 60%. Pour environ 90% des patients, il s'agissait d'un cancer au stade métastatique. La majorité des patients étaient atteints d'un carcinome épidermoïde (73,2%) et 26,8% d'un adénocarcinome (14,7% de l'œsophage et 12,1% de la jonction gastro-œsophagienne). Environ la moitié, soit 383 (51 %) patients avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS $\geq 10^{12}$. Il convient de souligner l'absence de stratification à la randomisation sur le seuil d'expression PDL-1.

► Efficacité (dont qualité de vie)

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

¹² avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM

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

- La médiane de survie globale a été de 13,5 mois (IC_{95%} : [11,1 ; 15,6]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 9,4 mois (IC_{95%} : [8,0 ; 10,7]) dans le groupe chimiothérapie seule, **soit un gain absolu de + 4,1 mois** en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,62 ; IC_{95%} : [0,49 ; 0,78], p < 0,0001 inférieur au seuil prédéfini de 0,01414 pour cette analyse intermédiaire.
- La médiane de survie sans progression a été de 7,5 mois (IC_{95%} : [6,2 ; 8,2]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5,5 mois (IC_{95%} : [4,3 ; 6,0]) dans le groupe chimiothérapie seule, **soit un gain absolu de + 2 mois** en faveur de pembrolizumab en association à la chimiothérapie, HR = 0,51 (IC_{95%} : [0,41 ; 0,65]), p < 0,0001 inférieur au seuil prédéfini de 0,002.

Le taux de réponse globale, la durée de réponse et la qualité de vie étaient des critères de jugement secondaires dans cette population d'analyse (patients avec CPS ≥ 10), qui ont été analysés sans mise en œuvre d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha. Par conséquent, il n'est pas possible de tirer de conclusions formelles de ces analyses.

► Tolérance

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

► Discussion

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

- La transposabilité incertaine des résultats. En effet, seuls les patients avec un score de performance ECOG 0 ou 1 et les patients avec un adénocarcinome de la jonction œsogastrique (JOG) Siewert de type 1 ont été inclus. Or l'indication octroyée par l'AMM est plus large. De plus, les patients inclus étaient presque exclusivement au stade métastatique (91,2%) et peu de patients ont été inclus avec un stade localement avancé non résécable (8,8%). Enfin, la proportion de cancer épidermoïde dans l'étude (73,2%) et d'adénocarcinome (26,8%) ne reflète pas la répartition de ces deux types histologiques en France³ ;
- La valeur pronostique du marqueur PDL-1 dans le cancer de l'œsophage et ses différents sous-types (épidermoïde et adénocarcinome) n'est pas formellement établie ;
- Il n'y a pas eu de stratification à la randomisation selon le seuil d'expression PD-L1 et les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1. De ce fait, le bénéfice en termes de contrôle du biais de sélection (et donc « l'échangeabilité » des groupes) est potentiellement perdu dans ces sous-groupes de patients.
- Les résultats du sous-groupe de patients avec CPS < 10 (n=347 (46,3%) exclus de l'indication AMM) sont issus d'une analyse en sous-groupe exploratoire et il n'est pas possible de quantifier de façon formelle l'apport de KEYTRUDA dans le sous-groupe des patients avec un score CPS <10 ;
- La posologie du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-590 a été de 200 mg toutes les 3 semaines (jusqu'à 35 cycles). L'autre posologie validée par l'AMM de 400 mg toutes les 6 semaines n'a pas été évaluée cliniquement dans cette étude.

- La méthodologie de l'étude ne permet pas de quantifier l'apport formel de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'association, une étude à 3 groupes aurait été intéressante (association pembrolizumab + chimiothérapie versus pembrolizumab en monothérapie et versus chimiothérapie seule). Pour rappel, l'étude KEYNOTE 181 n'a pas démontré de bénéfice sur la SG de la monothérapie par pembrolizumab versus des chimiothérapies aux choix de l'investigateur dans le traitement de 2^{ème} ligne du cancer de l'œsophage.
- Le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire à caractère exploratoire, sans contrôle du risque alpha).
- La commission regrette le changement du critère de jugement avec une évaluation de la progression de la maladie en aveugle par le CRI par celui d'une évaluation par l'investigateur.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule sur la morbi-mortalité chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif de type I (classification Siewert). Aucune conclusion formelle ne peut toutefois être tirée sur la qualité de vie.

De plus, faute de données, aucun impact en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie n'est démontré chez les patients avec un adénocarcinome de la jonction œsogastrique (JOG) Siewert de type II ou III.

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Etude en vie réelle

FREGAT est une base de données clinico-biologique nationale française des cancers oesogastriques. Son objectif principal est d'identifier les facteurs cliniques, biologiques, et tumoraux liés à la résistance aux traitements antitumoraux chez les patients traités notamment pour un cancer de l'œsophage, de stade I à IV.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de l'endomètre avancé		
KEYNOTE-775	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer (KEYNOTE-775)	En cours d'évaluation par l'EMA
Cancer du rein		
KEYNOTE-581	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (KEYNOTE-581)	En cours d'évaluation par l'EMA
Cancers MSI-H		
KEYNOTE-158	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158)	En cours d'évaluation par l'EMA
KEYNOTE-164	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (KEYNOTE-164)	

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le plus souvent asymptomatique aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement.

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

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou un adénocarcinome, localement avancé non résécable (en cas de contre-indication à la radiothérapie) ou au stade métastatique, le recours à un traitement systémique seul (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence. Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association sont le cisplatine, et le 5-fluorouracile.^{13,14} D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement¹⁵.

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

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

Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine est un traitement de première ligne chez les patients 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 \geq 10.

En l'absence de données compte tenu des critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-590, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type II ou III (classification Siewert).

¹³ Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'œsophage, HAS-INCa, septembre 2011

¹⁴ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 2.2021.

¹⁵ Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 23/09/2006).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de l'œsophage est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif de type I (classification Siewert). Il n'est pas établi faute de données chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type II ou III (classification Siewert).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine est un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif de type I (classification Siewert). Il n'a pas de place, faute de données, chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type II ou III (classification Siewert).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale mais avec une transposabilité des résultats non assurée (cf. rubrique 7.4 résumé et discussion),
- de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine est :

- **Important 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 .**
- **Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de première ligne, des patients adultes atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, de type II ou III (classification Siewert) localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .**

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **uniquement 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 de type I (classification Siewert), localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, de type II ou III (classification Siewert) localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans le périmètre de remboursement :

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport à cette chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 en termes de :
 - survie globale avec un gain médian absolu de 4,1 mois (médiane de 13,5 mois vs. 9,4 mois, HR = 0,62 (IC95% : [0,49 ; 0,78]), $p < 0,0001$),
 - survie sans progression avec un gain médian absolu de 2 mois (médiane de 7,5 mois vs. 5,5 mois, HR = 0,51 (IC95% : [0,41 ; 0,65]), $p < 0,0001$) ;

et malgré :

- un profil de tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie acceptable par rapport à la chimiothérapie seule mais marqué par des événements indésirables particuliers liés à l'immunothérapie ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie

la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif de type I (classification Siewert), localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

► Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Sans objet.

09.3 Population cible

► Dans le périmètre de remboursement :

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette extension d'indication est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage, quelle que soit l'histologie ou d'un adénocarcinome de la JGO HER-2 négatif de type I (classification Siewert), à un stade localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, l'incidence du cancer de l'œsophage en France, quelle que soit l'histologie, serait de 5 445 personnes en 2018¹⁰.

En l'absence d'étude épidémiologiques récente, et d'après des données extraites de la base Kantar Health¹⁶, 28% des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (1 525 patients), 39% à un stade localement avancé (2 124 patients) et 33% à un stade métastatique (1 797 patients).

¹⁶ Informations apportées par le laboratoire

Parmi les patients diagnostiqués à un stade localisé, il est estimé qu'environ 26% d'entre eux auront une récurrence à distance de leur maladie, soit 397 patients qui évolueront vers un stade métastatique¹⁷.

Parmi les patients diagnostiqués à un stade localement avancé, 46% des patients ne seront pas éligibles à une résection tumorale selon avis d'experts (977 patients). Chez ceux éligibles à une résection tumorale (1 147 patients), il est estimé qu'environ 44%¹⁸ auront une récurrence à distance de leur maladie, soit 505 patients.

Ainsi le nombre de patients atteints d'un cancer de l'œsophage, quelle que soit l'histologie, localement avancés non résectables ou métastatiques représenterait 3 676 patients par an (397 + 977 + 505 + 1 797).

En l'absence de données publiées et sur la base de l'étude KEYNOTE-590, il est estimé que 51% des patients ayant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS \geq 10, soit 1 875 patients.

En l'absence de données épidémiologiques disponibles, l'incidence des tumeurs de la jonction œsogastrique HER-2 négatif de type I (classification Siewert) traitées comme des cancers¹⁹ de l'œsophage, ne peut pas être estimée.

La population cible est estimée à 1 875 nouveaux cas par an.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**
Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁷ Mariette, C., Dahan, L., Mornex, F., et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. 2014;32(23): 2416-22

¹⁸ Shapiro, J., van Lanschot, J.J.B., Hulshof, M., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9): 1090-1098

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23/07/2021 Date d'examen : 13/10/2021 Date d'adoption : 27/10/2021 Date d'audition du laboratoire : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	non
Expertise externe	non
Présentations concernées	<u>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</p> <p>27/01/2017 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>02/05/2017 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.</p> <p>24/08/2017 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>04/09/2018 : <u>en association</u> à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>04/09/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 5 juin 2019).</p> <p>12/12/2018 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (avis de la CT du 26/06/2019).</p> <p>11/03/2019 : EI <u>en association</u> au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p>

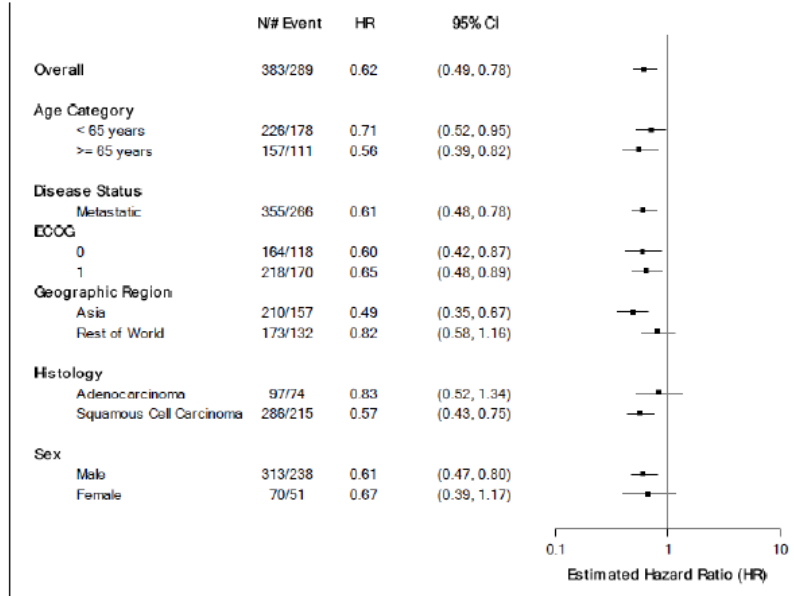
	<p>26/08/2019 : EI <u>en association</u> à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>14/11/2019 : EI <u>en monothérapie ou en association</u> à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.</p> <p>21/01/2021 : EI <u>en monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).</p> <p>09/03/2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement</p> <p>24/06/2021 : EI <u>en association</u> 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 \geq 10.</p> <p>19/10/2021 : EI <u>en association</u> à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.</p> <p>PGR européen (cf. rubrique «7.3.2 Données issues du plan de gestion des risques »)</p>
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
<p>Code ATC</p>	<p>L01XC18 (pembrolizumab)</p>

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXE

Analyse en sous-groupe ; Survie globale dans la population CPS ≥ 10 (population AMM)

Forest Plot of OS Hazard Ratio by Subgroup Factor
(Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10, ITT Population)



Analyse en sous-groupe ; Survie sans progression dans la population CPS ≥ 10 (population AMM)

Figure 14.2-2 /
Forest Plot of PFS Hazard Ratio by Subgroup Factor
Based on Central Radiology Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule)
(Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10, ITT Population)

