

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

KEYTRUDA 25mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 14 février 2024

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

| | |
|---|---|
| <p>Place dans la stratégie thérapeutique</p> | <p>→ Dans le périmètre du remboursement :</p> <p>KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10.</p> <p>Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à OPDIVO (nivolumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.</p> <p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans telle situation.</p> |
| <p>Service médical rendu (SMR)</p> | <p>→ Dans le périmètre du remboursement :</p> <p>IMPORTANT</p> <p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</p> |

| | |
|---|---|
| Intérêt de santé publique (ISP) | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité dans une étude de phase III, en double aveugle de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • survie globale : HR = 0,65 (IC_{95%} [0,53 ; 0,79] ; p<0,0001) ; • survie sans progression : HR = 0,62 (IC_{95%} [0,51 ; 0,76] ; 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 moins favorable que la chimiothérapie seule, marqué notamment par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie), - l'absence de donnée robuste sur la 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, en traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10, apporte, au même titre que OPDIVO (nivolumab), une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule.</p> <p>KEYTRUDA (pembrolizumab) en association dans les situations autres que celles retenues pour le remboursement :</p> <p>Sans objet</p> |
| Population cible | La population cible est estimée à un maximum de 1 400 patients par an. . |
| Demande de données | Sans objet. |
| Recommandations particulières | Sans objet. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 5 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 5 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 6 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 9 |
| 3. Synthèse des données | 9 |
| 3.1 Données disponibles | 9 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 9 |
| 3.2.1 Etude KEYNOTE-859 | 9 |
| 3.3 Profil de tolérance | 16 |
| 3.4 Programme d'études | 16 |
| 4. Discussion | 17 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 18 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 18 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 18 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 18 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 19 |
| 5.5 Population cible | 20 |
| 5.6 Demande de données | 21 |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission | 21 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

| | |
|---|--|
| Résumé du motif d'évaluation | Extension d'indication |
| Indications concernées par l'évaluation | <p>Indication de l'AMM : « 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ».</p> <p>Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ».</p> |
| DCI (code ATC) | Pembrolizumab (L01FF02) |
| Présentations concernées | <p>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>– 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)</p> |
| Liste concernée | Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | MSD FRANCE |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 24/06/2021 (EI) : « 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. » – 23/08/2023 (EI) : « KEYTRUDA, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1. » – 23/11/2023 (EI) : « 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1. » <p>En dehors des localisations œsogastriques, KEYTRUDA dispose de plusieurs indications dans d'autres tumeurs (pour la liste exhaustive, se référer au RCP du produit)</p> |
| Conditions et statuts | <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en hématologie, ou en cancérologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) |

| | |
|--|--|
| | – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) |
| Posologie dans l'indication évaluée | Se référer au RCP |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé (de type immunoglobuline G4 (IgG4)) dirigé contre le récepteur PD-1 (programmed cell death-1). |
| Information au niveau international | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : KEYTRUDA (pembrolizumab) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni et aux Etats-Unis. |
| Autres indications de l'AMM | KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans d'autres indications (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM). |
| Rappel des évaluations précédentes | La CT a déjà évalué KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication suivante : « 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 \geq 10 » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR III (Avis du 15/12/2021). |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 14 février 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Non |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

→ Cancer gastrique

Le cancer gastrique est le deuxième cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 515 nouveaux cas en 2018¹.

Le cancer gastrique localement avancé et ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles, avec une survie globale (OS) à 5 ans inférieure à 5 % ; même avec un traitement optimal, la survie médiane reste inférieure à 1 an^{2,3}.

→ Cancer de l'œsophage

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 5 499 nouveaux cas en 2023¹.

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

- le carcinome épidermoïde (CEO), le plus fréquent et,

¹ Lapôtre-Ledoux, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2023. 12-13: p. 188-204.

² Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

³ Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

- l'adénocarcinome.

En 2018, 3 224 cas de 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 gastroœsophagien et l'obésité a augmenté sur la même période.

Les tumeurs de la jonction oesogastrique (JGO) sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JGO selon la classification de Siewert ⁴:

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

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

Le plus souvent asymptomatiques 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.

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 estimée à 14 % en France pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16 % pour l'adénocarcinome ⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un cancer avancé de l'estomac ou de la JOG repose sur les recommandations :

- françaises : le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) sur le cancer de l'estomac de 2022 ⁶ et sur le cancer de l'œsophage et de la JOG de 2023 ⁷ ;
- européennes : de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2022 ⁸ ;

⁴ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 2.2021

⁵ 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

⁶ SNFGE, 2022. TNCD - Cancer de l'estomac 2022. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/2-cancer-de-lestomac>.

⁷ SNFGE, 2023. TNCD - Cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique 2023. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage-et-de-la-jonction-oeso-gastrique>.

⁸ Lordick, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Gastric cancer. Ann Oncol, 2022. 33(10): p. 1005-1020.

- internationales : du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2023 ⁹.

Selon le TNCD, qu'il soit gastrique ou de la jonction œsogastrique, le traitement recommandé en 1^{ère} ligne au stade localement avancé non résecable ou métastatique de l'adénocarcinome HER-2 négatif, est basé sur une bichimiothérapie associant une fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) à un dérivé du platine (cisplatine ou oxaliplatine).

L'association d'un taxane à la bichimiothérapie standard recommandée (DCF / TFOX / FLOT : taxane, platine, fluoropyrimidine) fait toujours l'objet de recherche clinique et n'est pas recommandée en raison d'une mauvaise tolérance notamment hématologique et d'un bénéfice en survie incertain ^{6,8,10,11,12,13,14}.

L'association d'une immunothérapie anti-PD1 à la bichimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement au stade avancé des cancers gastriques ou de la JOG, HER-2 négatifs, est recommandée selon le score CPS :

- En cas d'adénocarcinome gastrique ou de la JOG avec un score CPS ≥ 5 , l'immunothérapie anti-PD1 (nivolumab) associée à la bichimiothérapie combinant une fluoropyrimidine avec l'oxaliplatine est le standard de traitement.
- En cas d'adénocarcinome de la JOG (Siewert 1, HER-2 négatif) avec un score CPS ≥ 10 , l'immunothérapie anti-PD1 (pembrolizumab) associée à une chimiothérapie à base de sels de platine est le standard de traitement.

Les recommandations européennes (ESMO) et américaines (NCCN), sont en adéquation avec les recommandations françaises du TNCD : la bichimiothérapie (fluoropyrimidine + sels de platine) associée à une immunothérapie anti-PD1 (selon le score CPS) constitue le standard de traitement en 1^{ère} ligne de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (HER-2 négatif) au stade avancé.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|--|---|--------------------------------------|-----------|---|
| OPDIVO (nivolumab) Bristol Myers Squibb | OPDIVO en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec CPS ≥ 5 . | 23/03/2022 Extension d'indication | Important | ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule |

⁹ Ajani, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Gastric cancer - version 2.2022. J Natl Compr Canc Netw, 2022. 20(2): p. 167-192.

¹⁰ VanCutsem, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol, 2006. 24(31): p. 4991-7.

¹¹ Al-Batran, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol, 2008. 19(11): p. 1882-7

¹² Shah, et al. Randomized multicenter phase II study of modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US gastric cancer consortium. J Clin Oncol, 2015. 33(33): p. 3874-9.

¹³ VanCutsem, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. Ann Oncol, 2015. 26(1): p. 149-156.

¹⁴ Yamada, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. 4(7): p. 501-510.

| | | | | |
|---|---|--------------------------------------|-----------|--|
| KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD FRANCE | 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 \geq 10. | 15/12/2021 Extension d'indication | Important | ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule |
| FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) ARROW GENERIQUES et autres génériques | Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes | 19/02/2003 Inscription | Important | ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaisons |
| XELODA (capécitabine) ROCHE et génériques | XELODA est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. | 06/02/2008 Extension d'indication | Important | ASMR V par rapport au 5-FU |
| CISPLATINE ACCORD (cisplatine) ACCORD HEALTHCARE et autres génériques | Tumeurs de l'œsophage | 17/12/2014 Inscription | Important | ASMR V par rapport au princeps |
| TAXOTERE (docétaxel) SANOFI-AVENTIS et génériques | TAXOTERE, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. | 29/11/2006 Extension d'indication | Important | ASMR IV par rapport à 5-FU + cisplatine |
| EPIRUBICINE ALTISO (épirubicine) MEDIPHA et autres génériques | Les indications thérapeutiques sont limitées à : [...] - cancers de l'œsophage, de l'estomac, [...]. | 17/02/2016 | Important | ASMR V |

En première ligne de traitement, selon les recommandations françaises (TNCD)^{6,7}, européenne (ESMO)⁸ ou américaine (NCCN)⁹ 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 des cancers de l'œsogastrique en France et n'a pas été évalué par la commission de la Transparence dans cette indication.

La CT a récemment octroyé à KEYTRUDA (pembrolizumab) un SMR important et une ASMR de niveau III par rapport à la chimiothérapie seule dans une indication restreinte de l'AMM : en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne 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. Cette indication est partiellement superposable à celle de cette extension d'indication (la jonction œsogastrique), KEYTRUDA (pembrolizumab).

Dans le cas spécifique de la jonction œsogastrique (JOG), chez les patients atteints d'un adénocarcinome 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 (pembrolizumab) est limité aux adénocarcinomes de la JOG HER2-négatif, le trastuzumab (HERCEPTIN) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif est partiellement couvert. Par conséquent, il existe un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2-négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 , repose sur une étude de phase III (étude KEYNOTE-859) de supériorité, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine et par rapport à cette chimiothérapie administrée seule. Elle est analysée ci-dessous.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude KEYNOTE-859

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine et par rapport à cette chimiothérapie seule en termes de survie globale (SG) chez 1 579 patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2-négatif.

Traitements reçus

Un total de 1 579 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe pembrolizumab + chimiothérapie (n = 790) : pembrolizumab 200 mg Q3W en perfusion IV en IV (posologie de l'AMM) + protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (cisplatine + 5-FU [FP] ou oxaliplatine + capécitabine [CAPOX]) ;
- Groupe chimiothérapie seule (n = 789) : placebo Q3W en perfusion IV +protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (FP ou CAPOX).

Parmi ces 1 579 patients :

- 1 235 patients ont été inclus dans la population CPS ≥ 1 : 618 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 617 dans le groupe chimiothérapie seule.
- 551 patients ont été inclus dans la population CPS ≥ 10 : 279 patients dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 272 dans le groupe chimiothérapie seule.

Les traitements étaient administrés jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable, la décision de l'investigateur ou le retrait du patient, le non-respect du traitement ou des procédures de l'essai, ou l'achèvement des 35 cycles de traitement de l'étude.

La randomisation (1 :1) a été stratifiée selon les critères suivants :

- le niveau d'expression de PD-L1,
- le choix de la chimiothérapie,
- la région géographique.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les groupes pembrolizumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion des patients dans l'étude KEYNOTE-859

| | Population CPS ≥ 10 | | Population CPS ≥ 1 | | Population globale | |
|---|--|------------------------------------|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | Pembro- lizumab + chimiothé- rapie N=279 | Chimiothé- rapie seule N=272 | Pembro- lizumab + chimiothé- rapie N=618 | Chimiothé- rapie seule N=617 | Pembro- lizumab + chimiothé- rapie N=790 | Chimiothé- rapie seule N=789 |
| Age (ans) | | | | | | |
| Médiane (min-max) | 63 (26-84) | 63 (25-82) | 62 (24-86) | 63 (25-85) | 61 (23-86) | 62 (21-85) |
| < 65 ans, n (%) | 161 (57,7) | 159 (58,5) | 377 (61,0) | 364 (59,0) | 486 (61,5) | 479 (60,7) |
| Sexe, n (%) | | | | | | |
| Masculin | 193 (69,2) | 205 (75,4) | 422 (68,3) | 448 (72,6) | 527 (66,7) | 544 (68,9) |
| Région géographique | | | | | | |
| Europe de l'Ouest / Amé- rique du Nord / Australie / Israël | 78 (28,0) | 64 (23,5) | 166 (26,9) | 166 (26,9) | 201 (25,4) | 202 (25,6) |
| Asie | 96 (34,4) | 88 (32,4) | 201 (32,5) | 200 (32,4) | 263 (33,3) | 262 (33,2) |
| Reste du monde | 105 (37,6) | 120 (44,1) | 251 (40,6) | 251 (40,7) | 326 (41,3) | 325 (41,2) |
| ECOG, n (%) | | | | | | |
| 0 | 99 (35,5) | 103 (37,9) | 223 (36,1) | 228 (37,0) | 281 (35,6) | 301 (38,1) |
| 1 | 180 (64,5) | 169 (62,1) | 395 (63,9) | 389 (63,0) | 509 (64,4) | 488 (61,9) |
| Diagnostic initial, n (%) | | | | | | |
| Adénocarcinome de la JOG | 65 (23,3) | 73 (26,8) | 123 (19,9) | 164 (26,6) | 149 (18,9) | 185 (23,4) |
| Adénocarcinome gas- trique | 214 (76,7) | 199 (73,2) | 494 (79,9) | 453 (73,4) | 640 (81,0) | 603 (76,4) |
| Stade de la maladie à l'inclusion, n (%) | | | | | | |
| II | 0 (0,0) | 3 (1,1) | 0 | 3 (0,5) | 0 | 3 (0,4) |

| | Population CPS ≥ 10 | | Population CPS ≥ 1 | | Population globale | |
|------|--|------------------------------------|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | Pembro- lizumab + chimiothé- rapie N=279 | Chimiothé- rapie seule N=272 | Pembro- lizumab + chimiothé- rapie N=618 | Chimiothé- rapie seule N=617 | Pembro- lizumab + chimiothé- rapie N=790 | Chimiothé- rapie seule N=789 |
| IIIA | 2 (0,7) | 3 (1,1) | 2 (0,3) | 7 (1,1) | 2 (0,3) | 9 (1,1) |
| IIIB | 8 (2,9) | 2 (0,7) | 10 (1,6) | 7 (1,1) | 11 (1,4) | 10 (1,3) |
| IIIC | 4 (1,4) | 2 (0,7) | 9 (1,5) | 5 (0,8) | 9 (1,1) | 5 (0,6) |
| IV | 265 (95,0) | 262 (96,3) | 596 (96,4) | 595 (96,4) | 767 (97,1) | 762 (96,6) |

Statut de la maladie à l'inclusion, n (%)

| | | | | | | |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Localement avancé | 14 (5,0) | 11 (4,0) | 26 (4,2) | 24 (3,9) | 28 (3,5) | 30 (3,8) |
| Métastatique | 265 (95,0) | 261 (96,0) | 591 (95,6) | 593 (96,1) | 761 (96,3) | 759 (96,2) |

Instabilité micro-satellitaire, n (%)

| | | | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| MSI-H | 19 (6,8) | 15 (5,5) | 34 (5,5) | 29 (4,7) | 39 (4,9) | 35 (4,4) |
| MSS | 198 (71,0) | 211 (77,6) | 454 (73,5) | 471 (76,3) | 641 (81,1) | 639 (81,0) |
| Non rapportée | 62 (22,2) | 46 (16,9) | 130 (21,0) | 117 (19,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) |

Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)

| | | | | | | |
|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Chirurgie | 48 (17,2) | 40 (14,7) | 109 (17,6) | 105 (17,0) | 172 (21,8) | 162 (20,5) |
|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient :

- Survie globale (SG) en population CPS ≥ 10, définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues ;
- SG en population CPS ≥ 1 ;
- SG en population globale (quel que soit le seuil d'expression du PD-L1).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec contrôle du risque alpha selon une procédure de « gatekeeping ») étaient :

- Survie sans progression (SSP) en population CPS ≥ 10 évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant selon les critères RECIST v1.1, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès toutes causes confondues ;
- SSP en population CPS ≥ 1 ;
- SSP en population globale ;
- Taux de réponse objective (TRO) évalué en aveugle par un comité de revue indépendant selon les critères RECIST v1.1, défini par la proportion de patients ayant atteint une réponse complète ou une réponse partielle (en population CPS ≥ 10) ;
- TRO en population CPS ≥ 1 ;
- TRO en population globale.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales

Toutes les analyses d'efficacité ont été réalisées en ITT (intention de traiter), c'est-à-dire selon le groupe de traitement dans lequel les patients avaient été randomisés.

Trois populations ont été considérées et ordonnées :

- Population CPS ≥ 10 incluant les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ;
- Population CPS ≥ 1 incluant les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ;
- Population Globale incluant tous les patients randomisés.

Les analyses de tolérance ont été réalisées en ASaT (*All Subjects as Treated*), c'est-à-dire chez patients ayant reçu au moins une dose de traitement d'étude.

| | Méthode d'analyse | Gestion du risque alpha |
|--|---|--|
| Critère de jugement principal | | |
| SG | <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse de supériorité via un test du log-rank stratifié ; - Hazard-Ratio estimé via un modèle de Cox stratifié ; - Estimation de la fonction de survie via la méthode de Kaplan-Meier. | α initial = 0,025 (unilatéral) |
| SG en population CPS ≥ 10 | | $\alpha = 0,017$ |
| SG en population CPS ≥ 1 | | $\alpha = 0$ |
| SG en population globale | | $\alpha = 0,008$ |
| Critères de jugement secondaires hiérarchisés | | |
| SSP | <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse de supériorité via un test du log-rank stratifié ; - Hazard-Ratio estimé via un modèle de régression de Cox stratifié ; - Estimation de la fonction de survie via la méthode de Kaplan-Meier. | absence d'allocation d'alpha initial, transmission du $\alpha = 0,025$ après avoir rejeté les hypothèses de SG |
| SSP en population CPS ≥ 10 | | |
| SSP en population CPS ≥ 1 | | |
| SSP en population globale | | |
| TRO | <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse de supériorité - Méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée | absence d'allocation d'alpha initial, transmission du $\alpha = 0,025$ après avoir rejeté les hypothèses de SG et de SSP |
| TRO en population CPS ≥ 10 | | |
| TRO en population CPS ≥ 1 | | |
| TRO en population globale | | |

Une analyse intermédiaire (AI1) et une analyse finale (AF) étaient prévues pour l'évaluation de l'efficacité :

- AI1 : analyse prévue pour évaluer l'efficacité dans les populations CPS ≥ 10 , CPS ≥ 1 et Globale. Elle représente l'analyse intermédiaire de la SG et les analyses finales pour la SSP et le TRO. Cette analyse était prévue au moins 12 mois après la randomisation du dernier patient et après l'observation d'environ 403 décès dans la population CPS ≥ 10 .
- AF : analyse prévue pour évaluer l'efficacité dans les populations CPS ≥ 10 , CPS ≥ 1 et Globale. Elle représente l'analyse finale de la SG. Cette analyse était prévue au moins 23 mois après la randomisation du dernier patient et après l'observation d'environ 463 décès dans la population CPS ≥ 10 .

Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse intermédiaire (à la date du 3 octobre 2022), le suivi médian des patients dans la population :

- CPS \geq 10 était de 13,3 mois : 15,4 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 11,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule ;
- CPS \geq 1 était de 11,9 mois : 13,0 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 11,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule ;
- globale était de 12,0 mois : 12,9 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 11,6 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

La supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie a été établie *versus* chimiothérapie seule sur les critères de jugement principaux, la survie globale dans les 3 populations. Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale sur ces critères (Tableau 3 et Figure 1).

La différence de médiane de survie globale, dans les populations :

- CPS \geq 10 a été de + 3,9 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie ;
- CPS \geq 1 a été de + 1,6 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie ;
- globale a été de + 1,4 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie.

Tableau 3 : Résultats de survie globale à l'analyse intermédiaire évaluée par un investigateur en aveugle (Analyse ITT, AI du 3 octobre 2022) – Etude KEYNOTE 859

| Survie globale | pembrolizumab + chimiothérapie | chimiothérapie seule |
|--|---------------------------------|---------------------------|
| Population CPS \geq 10 | | |
| Nombre de patients, N | 279 | 272 |
| Nombre d'événements, n (%) | 188 (67,4) | 226 (83,1) |
| Médiane, mois [IC_{95%}] | 15,7 [13,8 ; 19,3] | 11,8 [10,3 ; 12,7] |
| HR [IC _{95%}] ; p | 0,65 [0,53 ; 0,79] ; p<0,0001 | |
| Taux, % [IC _{95%}] | | |
| à 12 mois | 60,6 [54,6 ; 66,0] | 47,8 [41,7 ; 53,6] |
| à 24 mois | 37,9 [32,0 ; 43,7] | 20,9 [16,2 ; 26,1] |
| à 30 mois | 32,4 [26,6 ; 38,3] | 16,5 [12,0 ; 21,6] |
| Population CPS \geq 1 | | |
| Nombre de patients, N | 618 | 617 |
| Nombre d'événements, n (%) | 464 (75,1) | 526 (85,3) |
| Médiane, mois [IC_{95%}] | 13,0 [11,6 ; 14,2] | 11,4 [10,5 ; 12,0] |
| HR [IC _{95%}] ; p | 0,74 [0,65 ; 0,84] ; p<0,0001 | |
| Taux, % [IC _{95%}] | | |
| à 12 mois | 52,4 [48,4 ; 56,3] | 45,7 [41,7 ; 49,6] |
| à 24 mois | 29,6 [25,9 ; 33,3] | 17,7 [14,7 ; 21,0] |
| à 30 mois | 23,9 [20,3 ; 27,6] | 12,3 [9,6 ; 15,4] |
| Population globale | | |
| Nombre de patients, N | 790 | 789 |
| Nombre d'événements, n (%) | 603 (76,3) | 666 (84,4) |
| Médiane, mois [IC_{95%}] | 12,9 [11,9 ; 14,0] | 11,5 [10,6 ; 12,1] |
| HR [IC _{95%}] ; p | 0,78 [0,70 ; 0,87] ; p < 0,0001 | |

| Taux, % [IC _{95%}] | | |
|------------------------------|--------------------|--------------------|
| à 12 mois | 52,7 [49,1 ; 56,1] | 46,7 [43,2 ; 50,2] |
| à 24 mois | 28,2 [25,0 ; 31,5] | 18,9 [16,1 ; 21,9] |
| à 30 mois | 22,8 [19,6 ; 26,1] | 13,1 [10,6 ; 15,9] |

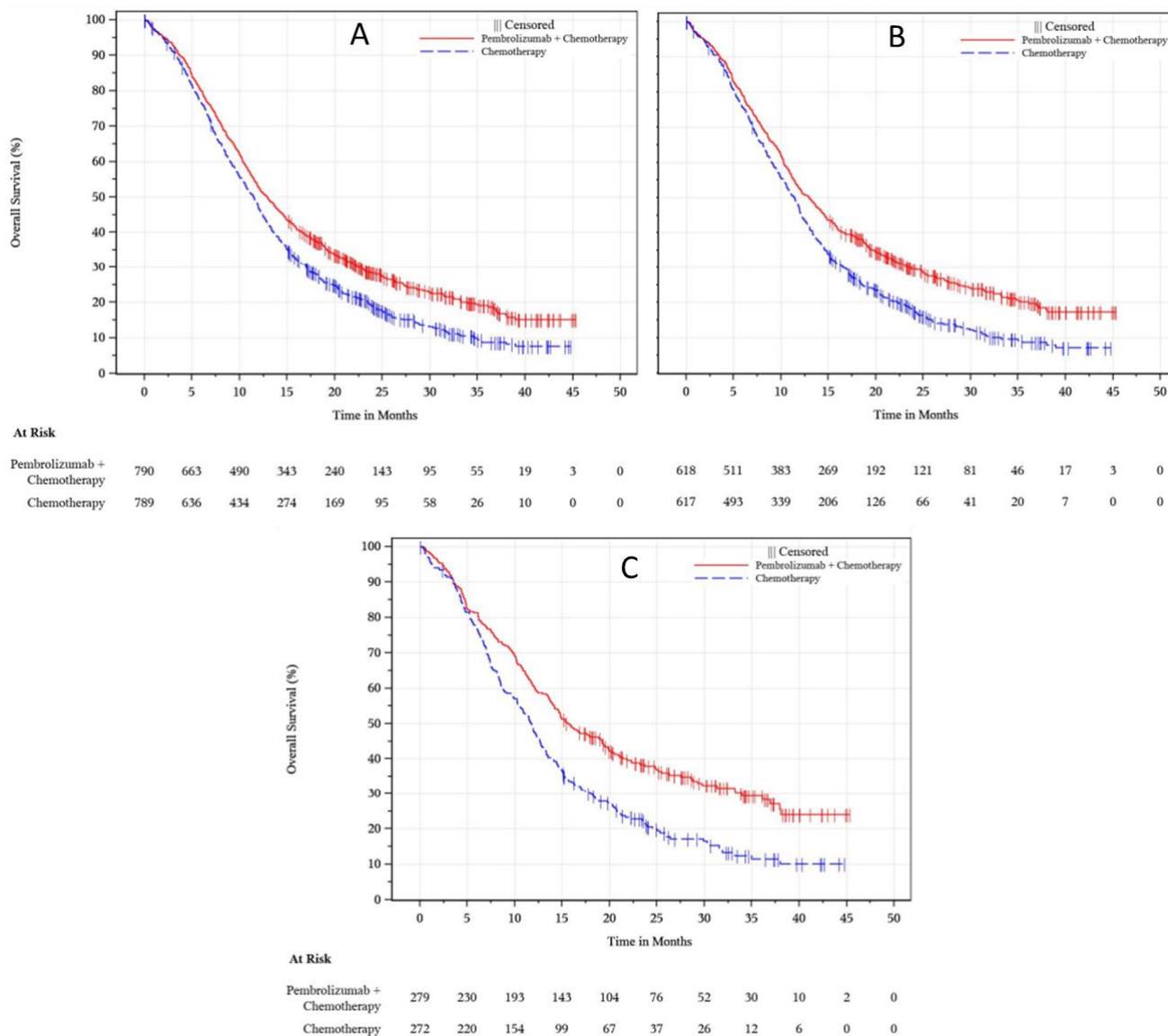


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie globale à l'analyse intermédiaire du 3 octobre 2022 (A : population globale ; B : population CPS ≥ 1 ; C : population CPS ≥ 10 , Analyse ITT) – Etude KEYNOTE 859

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Lors de l'analyse intermédiaire (à la date du 3 octobre 2022), la supériorité du pembrolizumab + chimiothérapie a été établie *versus* chimiothérapie seule sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment la SSP et le TRO (voir Tableau 4).

Dans la population CPS ≥ 1 (AMM), la médiane de survie sans progression a été de 6,9 mois (IC_{95%} [6,0 ; 7,2]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie *versus* 5,6 mois (IC_{95%} [5,4 ; 5,7]) dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de **+1,3 mois** en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie.

Dans la population CPS ≥ 10 , la médiane de SSP a été de 8,1 mois (IC_{95%} [6,8 ; 8,5]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie *versus* 5,6 mois (IC_{95%} [5,4 ; 6,7]) dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de **+2,5 mois** en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie.

Tableau 4 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude KEYNOTE 859

| Critère de jugement | pembrolizumab + chimiothérapie | chimiothérapie seule |
|--|---------------------------------|----------------------|
| Critère n°1 : Survie sans progression (SSP) | | |
| Population CPS ≥ 10 | | |
| N | 279 | 272 |
| n, % répondeurs | 190 (68,1) | 210 (77,2) |
| HR [IC _{95%}] ; p | 0,62 [0,51 ; 0,76] ; p < 0,0001 | |
| Population CPS ≥ 1 | | |
| N | 618 | 617 |
| n, % répondeurs | 443 (71,7) | 483 (78,3) |
| HR [IC _{95%}] ; p | 0,72 [0,63 ; 0,82] ; p < 0,0001 | |
| Population globale | | |
| N | 790 | 789 |
| n, % répondeurs | 572 (72,4) | 608 (77,1) |
| HR [IC _{95%}] ; p | 0,76 [0,67 ; 0,85] ; p < 0,0001 | |
| Critère n°2 : Taux de réponse objectif (TRO) | | |
| Population CPS ≥ 10 | | |
| N | 279 | 272 |
| ORR (%) [IC _{95%}] | 60,6 [54,6 ; 66,3] | 43,0 [37,1 ; 49,1] |
| Différence vs. chimiothérapie seule (%) [IC _{95%}] ; p | 17,5 [9,3 ; 25,5] ; p = 0,00002 | |
| Population CPS ≥ 1 | | |
| N | 618 | 617 |
| ORR (%) [IC _{95%}] | 52,1 [48,1 ; 56,1] | 42,6 [38,7 ; 46,6] |
| Différence vs. chimiothérapie seule (%) [IC _{95%}] ; p | 9,5 [3,9 ; 15,0] ; p = 0,00041 | |
| Population globale | | |
| N | 790 | 789 |
| ORR (%) [IC _{95%}] | 51,3 [47,7 ; 54,8] | 42,0 [38,5 ; 45,5] |
| Différence vs. chimiothérapie seule (%) [IC _{95%}] ; p | 9,3 [4,4 ; 14,1] ; p = 0,00009 | |

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-859 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22 et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

3.3 Profil de tolérance

Dans l'étude KEYNOTE-859, la fréquence des événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 a été de 75,3 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 69,6 % dans le groupe chimiothérapie seule.

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients quel que soit le groupe de traitement) ont été : anémie (12,1 % *versus* 9,7 %), diminution du nombre de neutrophiles (9,8 % *versus* 8,1 %), neutropénie (7,4 % *versus* 8,6 %), diminution du nombre de plaquettes (7,1 % *versus* 5,0 %), diarrhée (6,4 % *versus* 5,1 %), hypokaliémie (6,4 % *versus* 3,9 %), vomissements (5,2 % *versus* 5,3 %) et fatigue (5,0 % *versus* 5,1 %).

L'incidence des EI graves a été de 45,2 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 40,2 % dans le groupe chimiothérapie seule. Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients quel que soit le groupe de traitement) ont été : diarrhée (3,9 % *versus* 3,2 %), pneumonie (3,8 % *versus* 1,8 %), vomissements (2,4 % *versus* 2,9 %) et colite (2,0 % *versus* 0,5 %).

Les arrêts de traitement pour EI ont concerné 32,7 % des patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 25,9 % des patients du groupe chimiothérapie seule.

Des EI d'intérêt particulier (EIIP) ont été rapportés chez 30,8 % des patients du groupe pembrolizumab + chimiothérapie. En cohérence avec le profil de tolérance connu du pembrolizumab, les EIIP les plus fréquemment rapportés dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie (incidence ≥ 5 %) ont été : hypothyroïdie (15,3 %), hyperthyroïdie (5,6 %) et une réaction au site d'injection (5,6 %).

Selon le RCP, le pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables à médiation immunitaire et la plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après instauration d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab. En association à une chimiothérapie, les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie, nausées, fatigue, diarrhée, neutropénie, constipation, alopecie, vomissements et diminution de l'appétit.

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 39.0 en date du 14 septembre 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | Effets indésirables à médiation immunitaire. |
| Risques importants potentiels | <ul style="list-style-type: none">– En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab.– Réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques. |
| Informations manquantes | Aucune |

3.4 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

4. Discussion

Au total, lors de l'analyse intermédiaire (à la date du 3 octobre 2022), KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine a démontré sa supériorité par rapport à cette chimiothérapie seule dans une étude de phase III (étude KEYNOTE-859) de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (1:1), en double aveugle et en groupes parallèles conduite chez 1 579 patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2-négatif :

- sur la survie globale (critère de jugement principal) dans la :
 - population CPS ≥ 10 : HR = 0,65 (IC_{95%} [0,53 ; 0,79] ; $p < 0,0001$), avec une différence de médiane de survie globale de + 3,9 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie ;
 - population CPS ≥ 1 : HR = 0,74 (IC_{95%} [0,65 ; 0,84] ; $p < 0,0001$) avec une différence de médiane de survie globale de + 1,6 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie
 - population globale : HR = 0,78 (IC_{95%} [0,70 ; 0,87] ; $p < 0,0001$) avec une différence de médiane de survie globale de + 1,4 mois en faveur de pembrolizumab + chimiothérapie.
- sur la survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans les 3 populations ;
- sur le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans les 3 populations.

La qualité de vie a fait partie des critères exploratoires et aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

Le profil de tolérance du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-859 a été marqué par l'incidence des dysthyroïdies notées chez environ 20 % des patients.

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

- un effet faible en valeur absolue dans la population totale et celle avec CPS ≥ 1 (population de l'AMM) avec des différences de médianes de survie globale d'environ 1,5 mois,
- un effet semblant essentiellement porté par les malades avec CPS ≥ 10 (différence de 3,9 mois en survie globale médiane et de 2,5 mois en survie sans progression), confirmé par un test d'interaction significatif. A noter toutefois, la présence d'une stratification sur le seuil d'expression PD-L1 (CPS < 1 vs CPS ≥ 1) mais l'absence de stratification sur le seuil CPS 10, ne pouvant écarter un biais de confusion.
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie.
- un profil de tolérance marqué par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, 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 adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 . L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à OPDIVO (nivolumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.

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

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'a pas de place dans telle situation.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Les adénocarcinomes gastriques, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancés non résécables ou métastatiques sont des maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- 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 des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

→ 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 d'un impact sur la morbi-mortalité avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression mais sans impact démontré sur la qualité de vie,

– de l'absence d'un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soin et/ou de vie, KEYTRUDA (pembrolizumab) 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) 25 mg/ml, est :

- important 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les situations autres que celles retenues pour le remboursement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 . » aux posologies de l'AMM, et un avis défavorable dans les situations autres que celles retenues pour le remboursement.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une supériorité dans une étude de phase III, en double aveugle de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 en termes de :
 - survie globale : HR = 0,65 (IC_{95%} [0,53 ; 0,79] ; p<0,0001) ;
 - survie sans progression : HR = 0,62 (IC_{95%} [0,51 ; 0,76] ; p < 0,0001)

et malgré :

- un profil de tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la chimiothérapie moins favorable que la chimiothérapie seule, marqué notamment par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie),
- l'absence de donnée robuste sur la 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 en traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 , apporte, au même titre que OPDIVO (nivolumab), une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule.

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association dans les situations autres que celles retenues pour le remboursement :

Sans objet

5.5 Population cible

La population cible de KEYTRUDA dans cette extension d'indication est représentée par les adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

En France en 2023 :

- l'incidence du cancer gastrique a été évaluée à 6 515 patients ; l'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90 % des patients atteints de cancers gastriques (soit 5 864 patients) ^{15,16};
- l'incidence du cancer de l'œsophage a été évaluée à 5 499 patients ¹⁷ ; l'adénocarcinome se développe au niveau du bas œsophage (le plus souvent au niveau de la JOG où il constitue le type histologique le plus souvent retrouvé) ; l'adénocarcinome touche 38 % des patients atteints de cancers de l'œsophage (soit 2 090 patients) ¹⁸.

Au moment du diagnostic, environ 30 % des patients sont d'emblée au stade métastatique. Parmi les 70 % restants, diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80 % vont présenter des récurrences dont 90 % à distance (métastases) ¹⁹.

Aussi, environ 12 % à 23 % des adénocarcinomes gastriques et entre 15 % à 30 % des adénocarcinomes de la JOG surexpriment HER-2 ¹⁹.

En l'absence de données publiées et sur la base de l'étude KEYNOTE-859, il est estimé que 35 % des patients ayant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Parmi ces patients, selon l'analyse de la cohorte FREGAT ²⁰, 72 % reçoivent une première ligne de chimiothérapie.

La population cible est estimée à un maximum de **1 400 patients par an** en France dans l'indication : traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, à un stade localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

¹⁵ Lordick, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Gastric cancer. Ann Oncol, 2022. 33(10): p. 1005-1020.

¹⁶ HAS, 2023. Avis de la Commission de la Transparence du 24 mai 2023. Avis CT-20170_ENHERTU (trastuzumab déruxétécane). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20170_ENHERTU_estomac_JOG_PIC_EI_AvisDef_CT20170.pdf

¹⁷ Lapôte-Ledoux, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2023. 12-13: p. 188-204.

¹⁸ Cariou, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Œsophage adénocarcinomes. Santé Publique France, Institut National du cancer, Francim, 2020.

¹⁹ Fayçal, et al. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French district of Finistère between 1984 and 1995. Gastroentérologie Clin Biol, 2005. 29(1): p. 23-32.

²⁰ Base de Données Nationale des Cancers Oeso-gastriques FREGAT : Characteristics, management and survival of patients with unresectable/locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma included in the FREGAT database. CHU de Lille, 2023.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

KEYTRUDA 25mg/ml, 14 février 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr