

Pr **KEYTRUDA**[®]
(pembrolizumab)

Option de traitement d'association dans le cadre d'un traitement de première intention contre le

CARCINOME DE L'ŒSOPHAGE

non résecable localement avancé ou métastatique

Méthodologie de l'étude



Profil d'innocuité



Posologie



Résultats relatifs à l'efficacité



Lignes directrices



KEYTRUDA[®] est indiqué comme traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome de l'œsophage non résecable localement avancé ou métastatique ou d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique HER2 négatif (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique), en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine¹.

HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.

Envisagez KEYTRUDA[®] pour vos patients atteints d'un cancer de l'œsophage



Claire*, 60 ans

Voici Claire



Richard*, 56 ans

Voici Richard



Victor*, 72 ans

Voici Victor



Sophie*, 35 ans

Voici Sophie



* Profil de patient fictif. Peut ne pas être représentatif de tous les patients.

Renseignements généraux

Âge : 60 ans

Antécédents de reflux gastro-œsophagien,
prise en charge par un médicament

Résultats de l'examen d'imagerie et de la biopsie

L'œsophagogastroduodénoscopie a révélé une tumeur de type 1 de 150 mm dans la jonction œsophago-gastrique; l'examen histopathologique d'un échantillon prélevé par biopsie a révélé un adénocarcinome bien différencié; la tomomodensitométrie a révélé des signes de métastases hépatiques.

Notes cliniques

Indice fonctionnel ECOG : 0

Stade métastatique : M1

SCP de l'expression du PD-L1 : 11

HER2 : Négatif

Diagnostic : adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique)

SCP = score combiné positif; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*;
HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée.
* Profil de patient fictif. Peut ne pas être représentatif de tous les patients.



Envisagez KEYTRUDA[®]
pour les patients comme
Claire*

Résultats de l'étude KEYNOTE-590 : Population en ITT

Amélioration de 27 % de la survie globale (analyse provisoire) (RR : 0,73* [IC à 95 % : 0,62 à 0,86], $p < 0,0001^\dagger$)

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (262/373 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (309/376 présentant un événement)

Survie globale médiane[‡]
(analyse provisoire)

12,4
mois

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie
(IC à 95 % : 10,5 à 14,0)

9,8
mois

Placebo + chimiothérapie
(IC à 95 % : 8,8 à 10,8)

Analyse exploratoire

La survie globale médiane chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage (n = 201) était de **11,6 mois** (IC à 95 % : 9,7 à 15,2) dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie et **9,9 mois** (IC à 95 % : 7,8 à 12,3) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

RR : 0,74 (IC à 95 % : 0,52 à 1,02)

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance;
RR = rapport de risque; ITT = intention de traiter.

* D'après le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

† La limite de la valeur de p correspondante lors de l'analyse provisoire était de 0,01421.

‡ Selon la méthode de Kaplan-Meier.

Renseignements généraux

Âge : 72 ans
Électricien à la retraite

Résultats de l'examen d'imagerie et de la biopsie

L'œsophagogastroduodénoscopie a révélé une tumeur volumineuse; le rapport de pathologie a confirmé la présence d'un carcinome épidermoïde; la tomodensitométrie a révélé la présence de métastases.

Notes cliniques

Indice fonctionnel ECOG : 0
Stade métastatique : M1

Diagnostic : carcinome épidermoïde de l'œsophage



Envisagez KEYTRUDA[®]
pour les patients comme
Victor*

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

* Profil de patient fictif. Peut ne pas être représentatif de tous les patients.

Résultats de l'étude KEYNOTE-590 : Sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage

Amélioration de 28 % de la survie globale (analyse provisoire) (RR : 0,72* [IC à 95 % : 0,60 à 0,88], $p = 0,0006^{†‡}$)

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (190/274 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (222/274 présentant un événement)

Survie globale médiane[§] (analyse provisoire)



KEYTRUDA[®] + chimiothérapie
(IC à 95 % : 10,2 à 14,3)



Placebo + chimiothérapie
(IC à 95 % : 8,6 à 11,1)

Analyse exploratoire

La survie globale médiane chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde et présentant un SCP < 10 lié à l'expression du PD-L1 (n = 247) était de **10,5 mois** (IC à 95 % : 9,2 à 13,5) dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie et de **11,1 mois** (IC à 95 % : 9,1 à 12,4) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

RR : 0,99 (IC à 95 % : 0,74 à 1,32)

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance; SCP = score combiné positif; RR = rapport de risque; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée.

* D'après le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

† Selon le test logarithmique par rangs stratifié.

‡ La limite de la valeur de p correspondante lors de l'analyse provisoire pour le carcinome épidermoïde de l'œsophage était de 0,01003, après un ajustement préétabli pour la multiplicité.

§ Selon la méthode de Kaplan-Meier.

Renseignements généraux

Âge : 56 ans
Mécanicien

Résultats de l'examen d'imagerie et de la biopsie

Tumeur primaire découverte lors de l'endoscopie du tractus gastro-intestinal supérieur. Aucune métastase pulmonaire ni hépatique n'a été observée.

Notes cliniques

Indice fonctionnel ECOG : 1
Stade métastatique : M1

Diagnostic : adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique)



Envisagez KEYTRUDA[®]
pour les patients comme
Richard*

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

* Profil de patient fictif. Peut ne pas être représentatif de tous les patients.

Résultats de l'étude KEYNOTE-590 : Sous-groupe de patients présentant un SCP ≥ 10 lié à l'expression du PD-L1

Amélioration de **38 % de la survie globale** (analyse provisoire) (RR : 0,62* [IC à 95 % : 0,49 à 0,78], $p < 0,0001^{++}$)

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (124/186 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (165/197 présentant un événement)

Survie globale médiane[§] (analyse provisoire)



KEYTRUDA[®] + chimiothérapie
(IC à 95 % : 11,1 à 15,6)



Placebo + chimiothérapie
(IC à 95 % : 8,0 à 10,7)

Analyse exploratoire

La survie globale médiane chez les patients présentant un SCP < 10 lié à l'expression du PD-L1 (n = 347) était de **10,5 mois** (IC à 95 % : 9,7 à 13,5) dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie et de **10,6 mois** (IC à 95 % : 8,8 à 12,0) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

RR : 0,86 (IC à 95 % : 0,68 à 1,10)

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance; SCP = score combiné positif; RR = rapport de risque; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée.

* D'après le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

† Selon le test logarithmique par rangs stratifié.

‡ La limite de la valeur de p correspondante lors de l'analyse provisoire pour le carcinome épidermoïde de l'œsophage était de 0,01414, après un ajustement préétabli pour la multiplicité.

§ Selon la méthode de Kaplan-Meier.

Renseignements généraux

Âge : 35 ans
Enseignante

Résultats de l'examen d'imagerie et de la biopsie

Une endoscopie digestive haute a été effectuée, des échantillons de tissus présentant des lésions ont été prélevés par biopsie; un carcinome épidermoïde a été confirmé par biopsie.

Notes cliniques

Indice fonctionnel de l'ECOG : 1

Stade métastatique : M1

SCP de l'expression du PD-L1 : 15

Diagnostic : carcinome épidermoïde de l'œsophage

SCP = score combiné positif; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*;
PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée.

* Profil de patient fictif. Peut ne pas être représentatif de tous les patients.



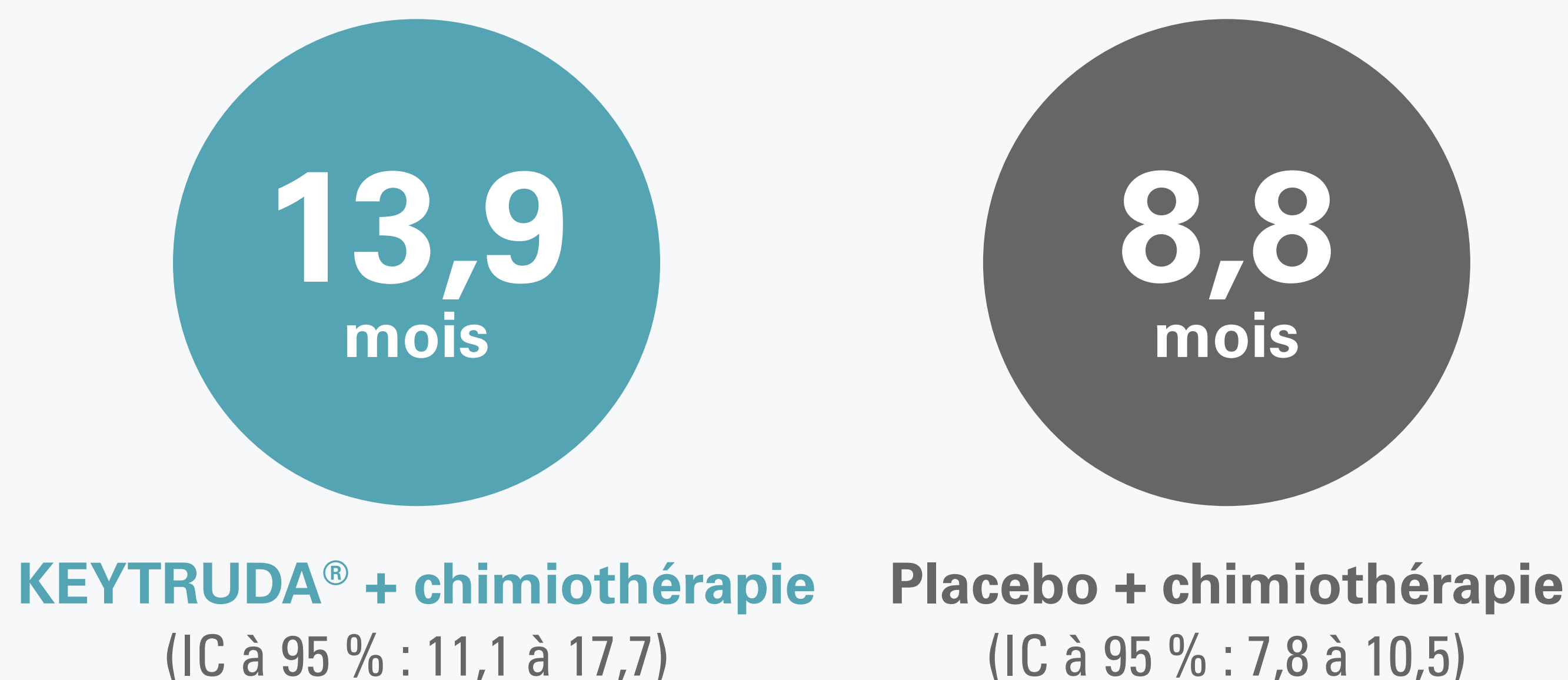
Envisagez KEYTRUDA[®]
pour les patients comme
Sophie*

Résultats de l'étude KEYNOTE-590 : Sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et présentant un SCP ≥ 10 lié à l'expression du PD-L1

Amélioration de 43 % de la survie globale (analyse provisoire) (RR : 0,57* [IC à 95 % : 0,43 à 0,75], $p < 0,0001^{++}$)

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (94/143 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (121/143 présentant un événement)

Survie globale médiane[§] (analyse provisoire)



Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance; SCP = score combiné positif; RR = rapport de risque; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée.

* D'après le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

† Selon le test logarithmique par rangs stratifié.

‡ La limite de la valeur de p correspondante lors de l'analyse provisoire pour le carcinome épidermoïde de l'œsophage était de 0,0067, après un ajustement préétabli pour la multiplicité.

§ Selon la méthode de Kaplan-Meier.

Méthodologie de l'étude

Paramètres d'évaluation

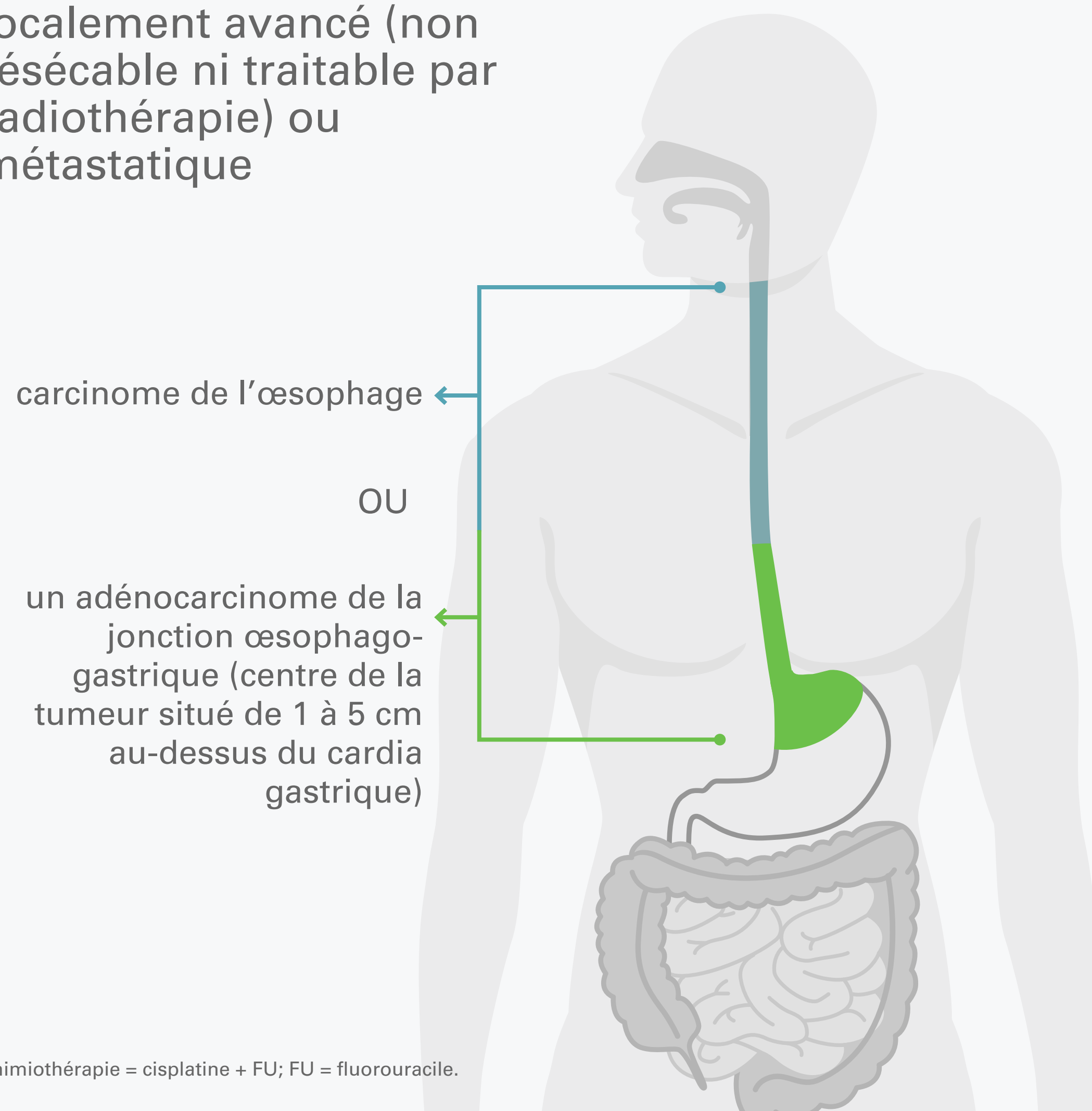
Caractéristiques démographiques initiales

Étude pivot KEYNOTE-590 : KEYTRUDA[®] en association avec une chimiothérapie (cisplatine et FU)

Méthodologie de l'étude KEYNOTE-590

Étude multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 749 patients n'ayant jamais été traités

Les patients présentaient localement avancé (non résécable ni traitable par radiothérapie) ou métastatique



Groupes de traitement

KEYTRUDA[®] à 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie
(n = 373)

Placebo + chimiothérapie
(cisplatine + FU, n = 376)

Doses de chimiothérapie : cisplatine à raison de 80 mg/m² par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de trois semaines pour un maximum de six cycles et le FU à raison de 800 mg/m² par voie intraveineuse par jour du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration du FU.

- Le traitement s'est poursuivi jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou pendant une période maximale de 24 mois.

Chimiothérapie = cisplatine + FU; FU = fluorouracile.

Paramètres d'évaluation¹

Principaux paramètres d'évaluation

- Survie globale, évaluée par le chercheur selon les critères RECIST 1.1
- Survie sans progression, évaluée par le chercheur selon les critères RECIST 1.1

En plus de la population totale, les analyses prédéfinies des principaux paramètres d'évaluation étaient les suivantes :

Patients présentant un type histologique **épidermoïde** et patients présentant un **SCP ≥ 10** lié à l'expression du **PD-L1**



Paramètres d'évaluation secondaires

- Taux de réponse objective, évalué par le chercheur selon les critères RECIST 1.1
- Durée de la réponse, évaluée par le chercheur selon les critères RECIST 1.1

SCP = score combiné positif; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée; RECIST = critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides.

Méthodologie de l'étude

Paramètres d'évaluation

Caractéristiques démographiques initiales

Caractéristiques démographiques initiales retenues

		KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (n = 373)	Placebo + chimiothérapie (n = 376)
Homme		82 %	85 %
Âge médian (tranche d'âge)		64 (28 à 94) ans	62 (27 à 89) ans
ECOG	IF : 0	40 %	40 %
	IF : 1	60 %	60 %
Stade métastatique	M0	8 %	10 %
	M1	92 %	90 %
Profil histologique	Adénocarcinome	27 %	27 %
Carcinome épidermoïde		74 %	73 %

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IF = indice fonctionnel.

Résultats

Survie globale médiane

Survie sans progression

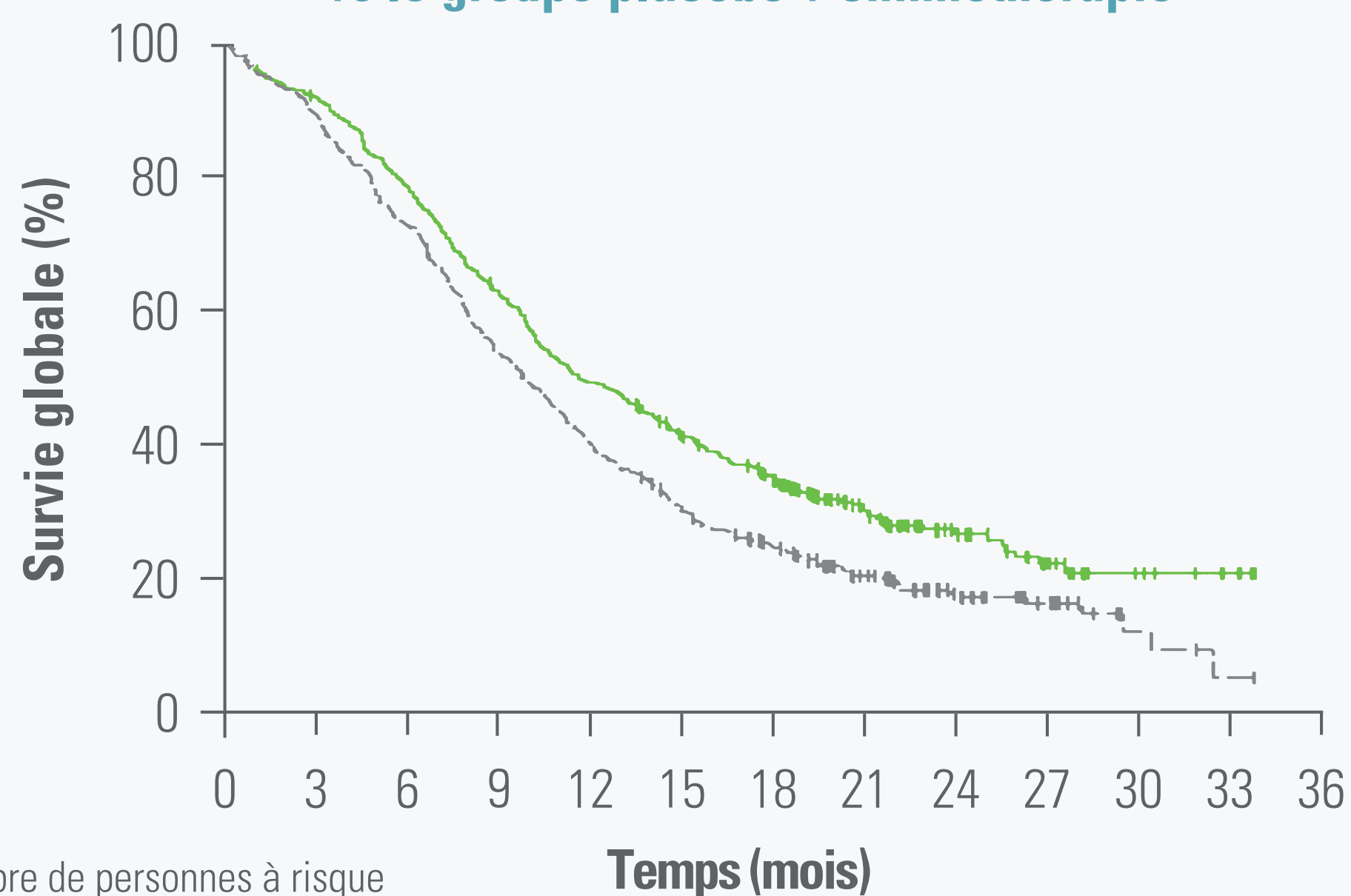
Paramètres d'évaluation secondaires

L'association KEYTRUDA[®] + chimiothérapie a démontré une amélioration marquée de la survie globale vs le placebo + chimiothérapie (RR : 0,73 [IC à 95 % : 0,62 à 0,86], $p < 0,0001$) chez les patients atteints d'un carcinome de l'œsophage localement avancé ou métastatique et d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique) dans l'étude KEYNOTE-590 (population en ITT)

Nombre de patients présentant un événement :

70 % (262/373) dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie vs **82 % (309/376)** dans le groupe placebo + chimiothérapie ($p < 0,0001$)

Survie globale dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie vs le groupe placebo + chimiothérapie



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
KEYTRUDA[®] + chimiothérapie	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
Placebo + chimiothérapie	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

D'après la monographie de KEYTRUDA[®].

ENVISAGEZ KEYTRUDA[®] pour les patients atteints d'un carcinome de l'œsophage non résecable localement avancé ou métastatique.

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance; RR = rapport de risque; ITT = intention de traiter.

Résultats

Survie globale médiane

Survie sans progression

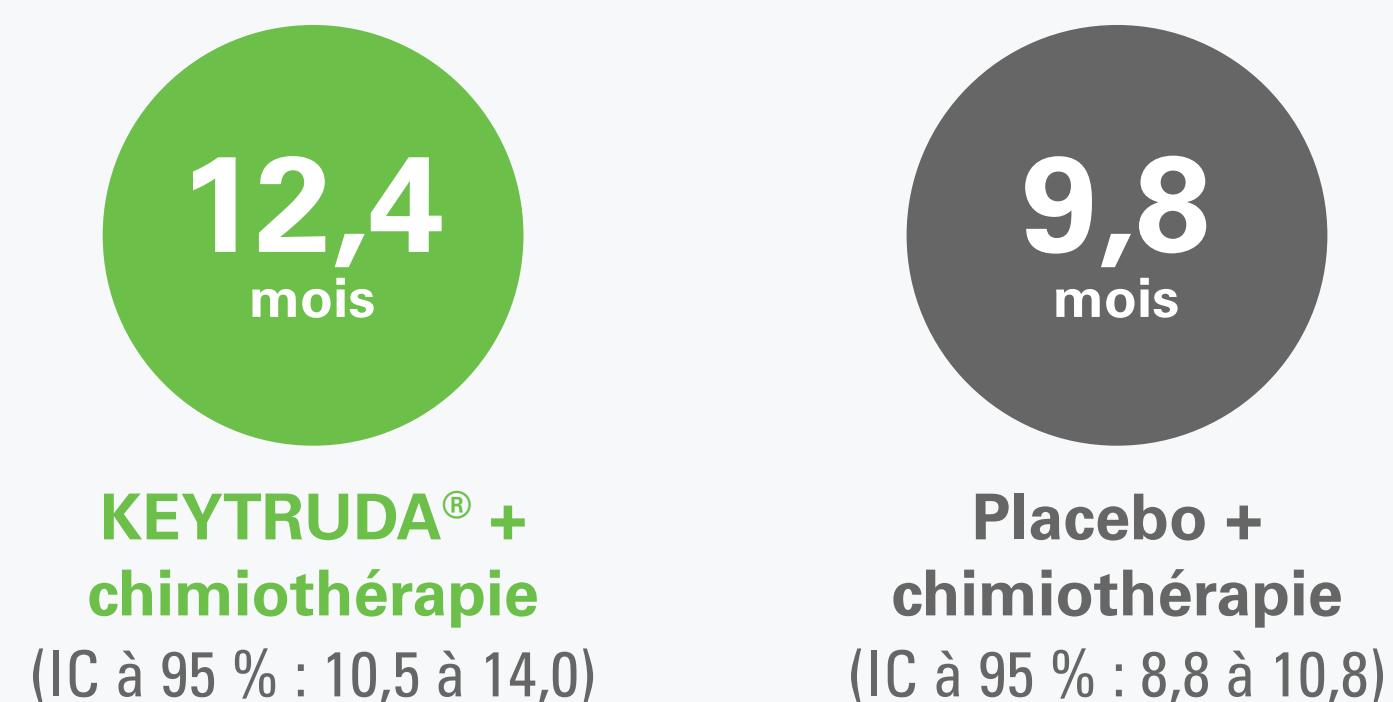
Paramètres d'évaluation secondaires

Efficacité démontrée chez les patients présentant de nombreuses caractéristiques cliniques

Population en intention de traiter

Amélioration de 27 % de la survie globale
(analyse provisoire)
(RR : 0,73* [IC à 95 % : 0,62 à 0,86],
 $p < 0,0001^\dagger$)
KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (262/373 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (309/376 présentant un événement)

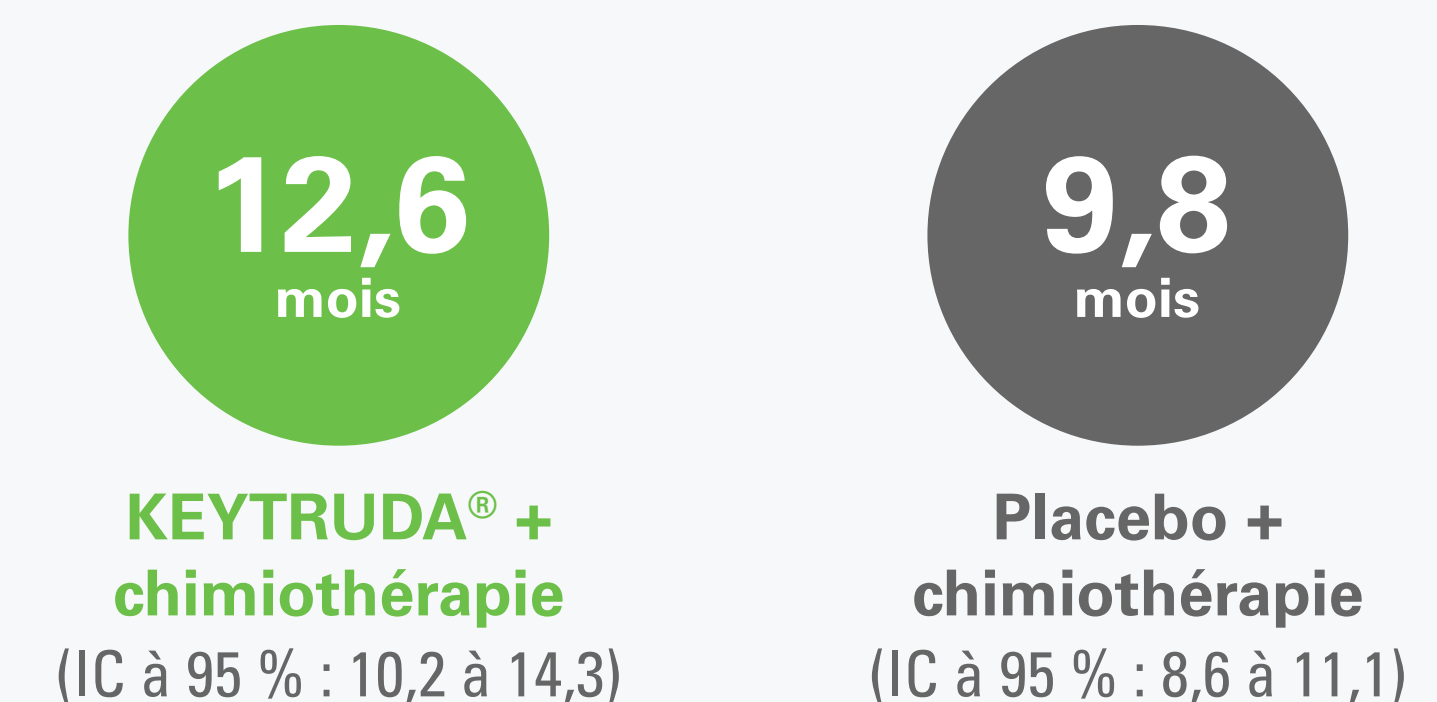
Survie globale médiane[§] (analyse provisoire)



Sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage

Amélioration de 28 % de la survie globale
(analyse provisoire)
(RR : 0,72* [IC à 95 % : 0,60 à 0,88],
 $p = 0,0006^\ddagger$)
KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (190/274 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (222/274 présentant un événement)

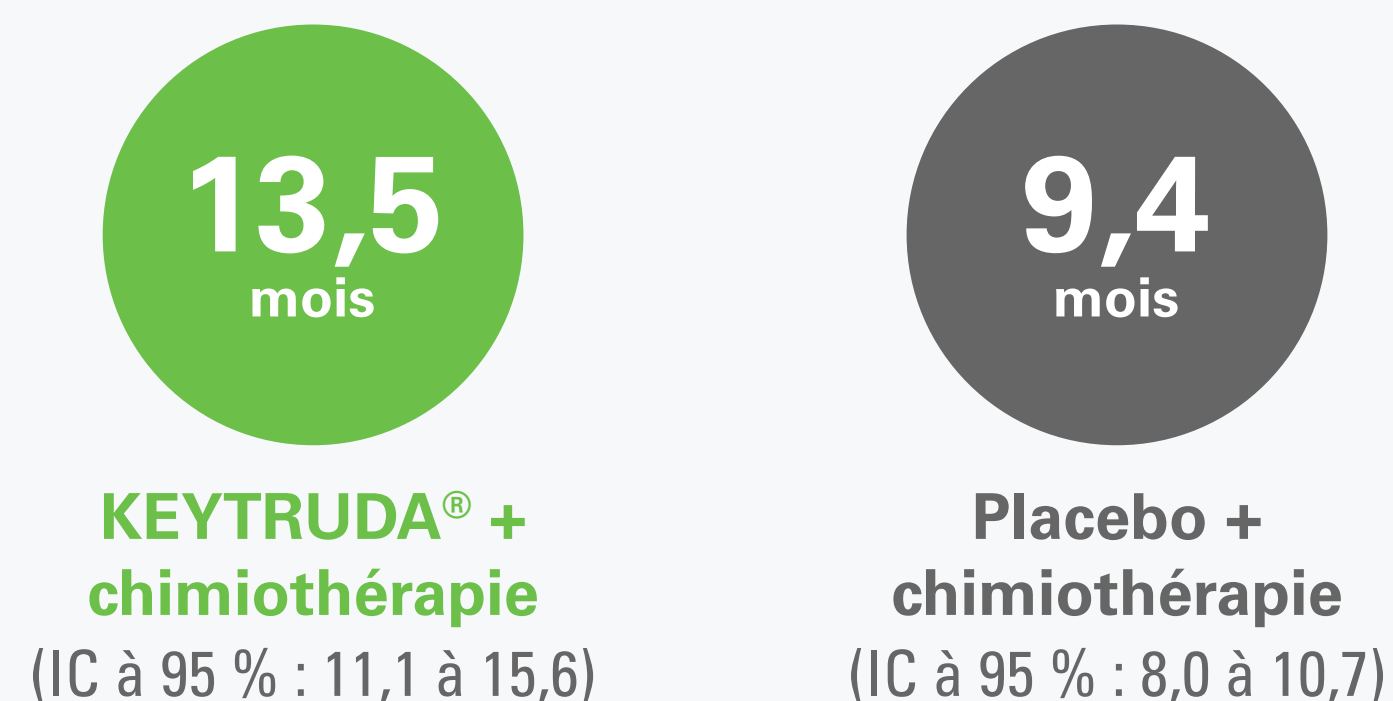
Survie globale médiane[§] (analyse provisoire)



Sous-groupe de patients présentant un SCP ≥ 10 de l'expression du PD-L1

Amélioration de 38 % de la survie globale
(analyse provisoire)
(RR : 0,62* [IC à 95 % : 0,49 à 0,78],
 $p < 0,0001^\ddagger$)
KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (124/186 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (165/197 présentant un événement)

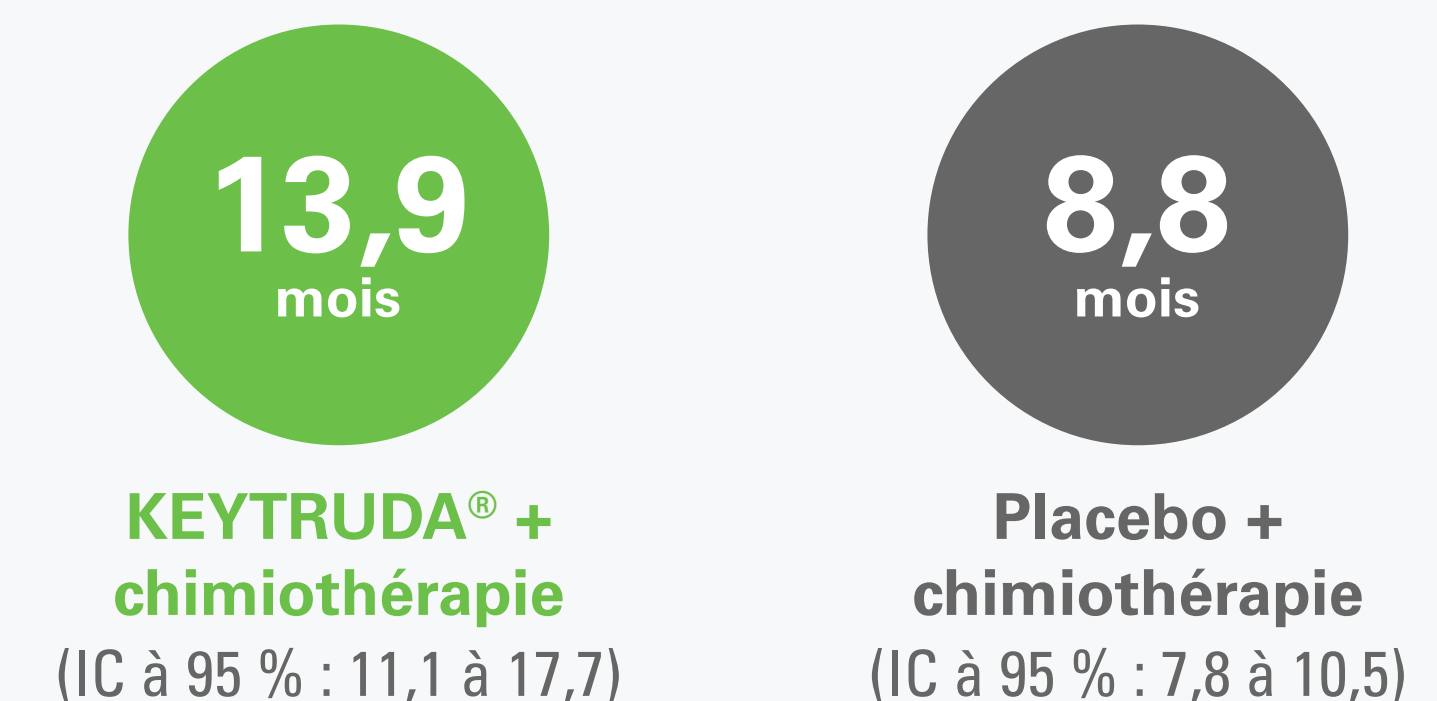
Survie globale médiane[§] (analyse provisoire)



Sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et présentant un SCP ≥ 10 de l'expression du PD-L1[‡]

Amélioration de 43 % de la survie globale
(analyse provisoire)
(RR : 0,57* [IC à 95 % : 0,43 à 0,75],
 $p < 0,0001^\ddagger$)
KEYTRUDA[®] + chimiothérapie (94/143 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (121/143 présentant un événement)

Survie globale médiane[§] (analyse provisoire)



Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance; SCP = score combiné positif; RR = rapport de risque; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée.

* D'après le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

† La limite de la valeur de p correspondante lors de l'analyse provisoire était de 0,01421, après un ajustement préétabli pour la multiplicité.

‡ Les limites de la valeur de p correspondantes lors de l'analyse provisoire chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et présentant un SCP ≥ 10 lié à l'expression du PD-L1, les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et les patients présentant un SCP ≥ 10 lié à l'expression du PD-L1 étaient de 0,0067, de 0,01003 et de 0,01414, respectivement, après un ajustement préétabli pour la multiplicité.

§ Selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

Survie globale médiane

Survie sans progression

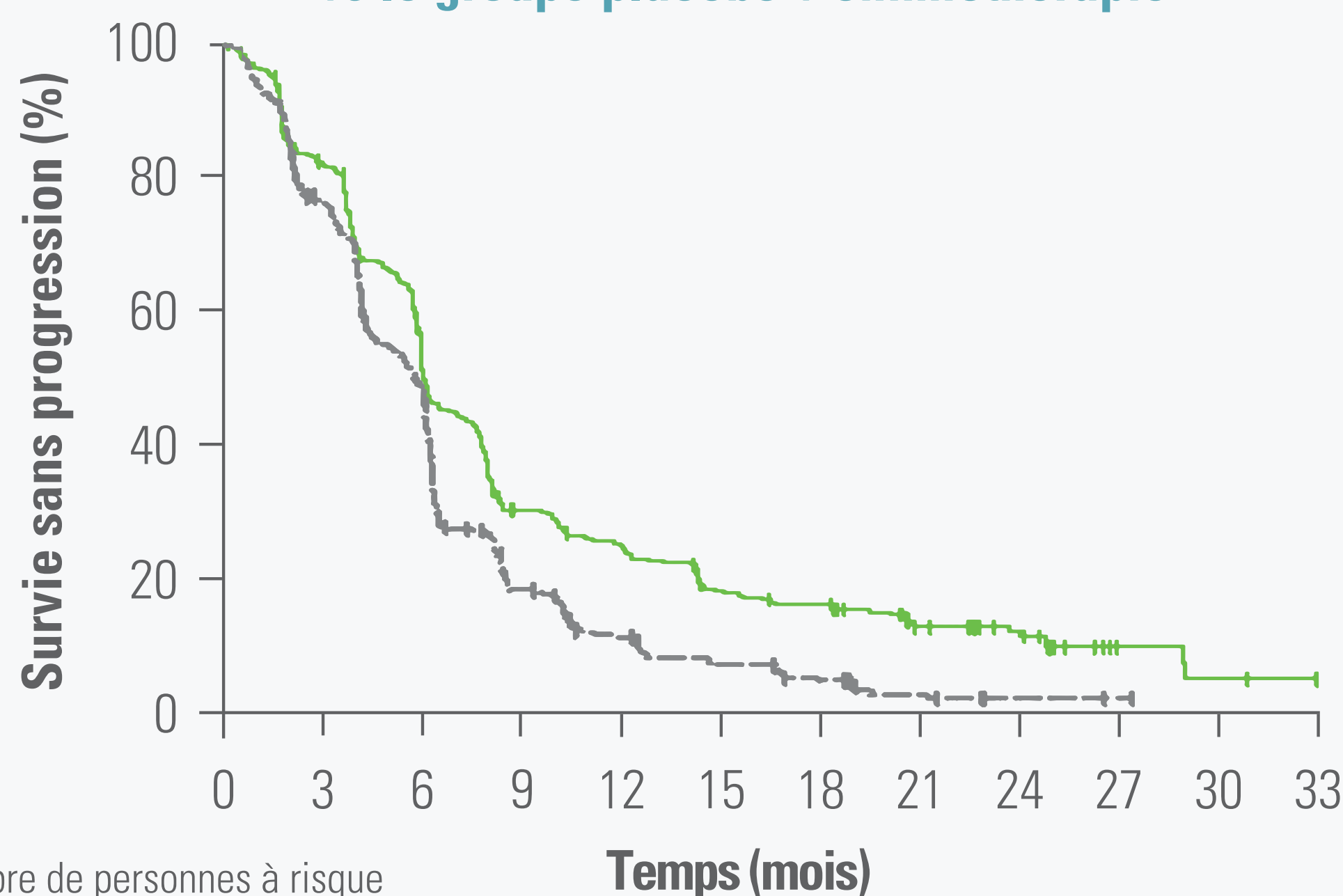
Paramètres d'évaluation secondaires

L'association KEYTRUDA[®] + chimiothérapie a démontré une amélioration marquée de la survie sans progression vs le placebo + chimiothérapie (RR : 0,65 [IC à 95 % : 0,55 à 0,76], p<0,0001) chez les patients atteints d'un carcinome de l'œsophage localement avancé ou métastatique et d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique) dans l'étude KEYNOTE-590 (population en ITT)

Nombre de patients présentant un événement :

79,6 % (297/373) dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie vs 88,6 % (333/376) dans le groupe placebo + chimiothérapie (p < 0,0001)

Survie sans progression dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie vs le groupe placebo + chimiothérapie



Amélioration de 35 % de la survie sans progression (analyse provisoire) (RR : 0,65* [IC à 95 % : 0,55 à 0,76], p < 0,0001[†])

Survie sans progression médiane (analyse provisoire)[‡]

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie
(297/373 présentant un événement) vs placebo + chimiothérapie (333/376 présentant un événement)

6,3 mois
KEYTRUDA[®] + chimiothérapie
(IC à 95 % : 6,2 à 6,9)

5,8 mois
Placebo + chimiothérapie
(IC à 95 % : 5,0 à 6,0)

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance; RR = rapport de risque; ITT = intention de traiter.

* D'après le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

[†] La limite de la valeur de p correspondante lors de l'analyse provisoire était de 0,02477, après un ajustement préétabli pour la multiplicité.

[‡] Selon la méthode de Kaplan-Meier.

D'après la monographie de KEYTRUDA[®].

Résultats

Survie globale médiane

Survie sans progression

Paramètres d'évaluation secondaires

Taux de réponse objective (paramètre d'évaluation secondaire)

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie

45%

(IC à 95 % : 39,9 à 50,2)
 $p < 0,0001^{*†}$



Réponse complète : 6,4 %
Réponse partielle : 38,6 %

Placebo + chimiothérapie

29.3%

(IC à 95 % : 24,7 à 34,1)



Réponse complète : 2,4 %
Réponse partielle : 26,9 %

Durée de la réponse, médiane (paramètre d'évaluation secondaire)

8,3
mois

KEYTRUDA[®] + chimiothérapie
(plage : 1,2+ à 31,0+)

6,0
mois

Placebo + chimiothérapie
(plage : 1,5+ à 25,0+)

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; IC = intervalle de confiance.

* Méthode de Miettinen et Nurminen.

† La limite de la valeur de p correspondante lors de l'analyse provisoire était de 0,025, après un ajustement préétabli pour la multiplicité.

Profil d'innocuité établi pour le carcinome de l'œsophage non résecable localement avancé ou métastatique dans le groupe KEYTRUDA[®] en association avec le cisplatine et le FU de l'étude KEYNOTE-590¹

Effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez ≥ 20 % des patients) dans le groupe KEYTRUDA[®] + chimiothérapie vs le groupe placebo + chimiothérapie

	KEYTRUDA [®] + chimiothérapie (n = 370)				Placebo + chimiothérapie (n = 370)			
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	63,0%	7%	0%	0%	59,5%	6,5%	0%	0%
Diminution de l'appétit	39,2%	3,5%	0%	0%	32,2%	4,3%	0%	0%
Anémie	38,6%	12,2%	0,3%	0%	43,8%	14,6%	0%	0%
Fatigue	36,5%	5,9%	0,3%	0%	28,9%	5,4%	0%	0%
Diminution du nombre de neutrophiles	36,5%	16,2%	6,5%	0%	29,5%	11,6%	5,1%	0%
Vomissements	29,7%	6,2%	0%	0%	26,8%	4,9%	0%	0%
Diarrhée	26,2%	2,7%	0,3%	0,3%	23,0%	1,9%	0%	0%
Neutropénie	25,9%	11,1%	3,2%	0%	23,8%	12,2%	4,1%	0%
Stomatite	25,9%	5,7%	0%	0%	25,1%	3,8%	0%	0%
Diminution du nombre de globules blancs	24,1%	7,3%	1,4%	0%	18,6%	3,2%	1,6%	0%

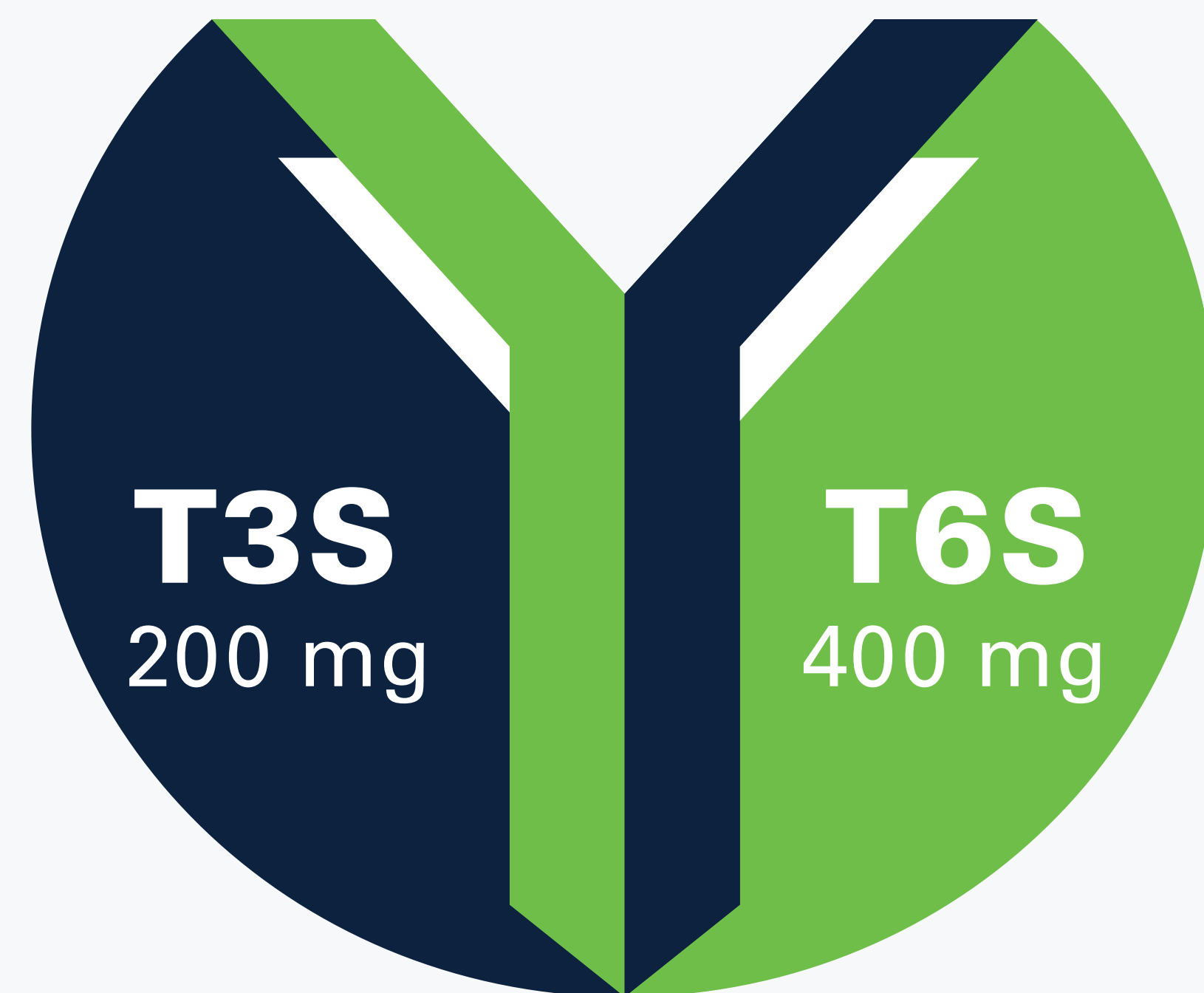
- Des effets indésirables mortels liés au traitement sont survenus chez 2,4 % des patients recevant KEYTRUDA[®] en association avec une chimiothérapie, y compris un cas chacun de syndrome de défaillance multiviscérale, d'embolie pulmonaire, de pneumopathie interstitielle, de pneumonite, de neutropénie fébrile, de pneumonie, d'atteinte rénale aiguë, de diarrhée et d'insuffisance hépatique.
- Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 32 % des patients traités avec KEYTRUDA[®] en association avec une chimiothérapie. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 2 % des patients étaient les suivants : pneumonie (3,5 %), pneumonite (3,2 %), neutropénie fébrile (2,4 %), atteinte rénale aiguë (2,2 %) et vomissements (2,2 %).
- KEYTRUDA[®] a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 7,3 % des patients.

Chimiothérapie = cisplatine + fluorouracile; FU = fluorouracile

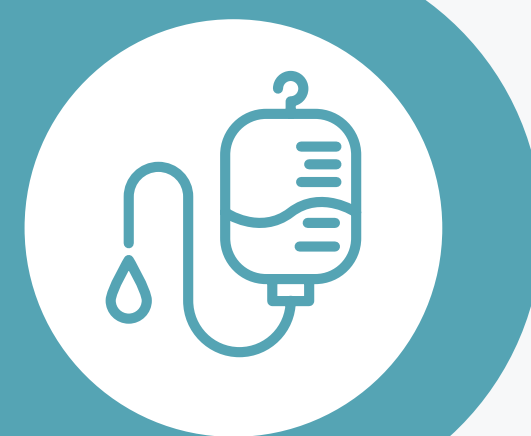
D'après la monographie de KEYTRUDA[®].

Posologie souple avec KEYTRUDA[®]1

Schémas posologiques recommandés chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage :



Administration par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.



T3S = toutes les 3 semaines; T6S = toutes les 6 semaines.

Continuer jusqu'à :

- une constatation d'une toxicité intolérable;
- une progression de la maladie;
- une période maximale de 24 mois.

Il faut administrer KEYTRUDA[®] en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour.

Informez les patients que deux options posologiques s'offrent à eux dans le traitement avec KEYTRUDA[®] et discutez du traitement qui leur convient.

Des réponses atypiques (c.-à-d. une augmentation passagère initiale de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions dans les premiers mois, puis une régression de la tumeur) ont été observées. Les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie peuvent poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Veuillez consulter la monographie du produit pour connaître les renseignements complets concernant la posologie, l'administration et les ajustements posologiques.

Lignes directrices de pratique clinique en oncologie du NCCN (NCCN Guidelines[®]) pour les cancers de l'œsophage et de la jonction œsophago-gastrique

Recommandations de traitement à action générale du cancer non résecable localement avancé ou métastatique (lorsque le traitement local n'est pas indiqué)²

- Le pembrolizumab, le fluorouracile et le cisplatine sont des **options thérapeutiques de première intention privilégiées.**

Veillez consulter les Lignes directrices 2022 du NCCN[®] pour obtenir des recommandations détaillées, y compris d'autres options.

NCCN = National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®]).

Ressources

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

KEYTRUDA[®]
pembrolizumab

solution injectable à 100 mg/flacon de 4 mL

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

KEYTRUDA[®], indiqué :

- pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches, ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à l'autogreffe de cellules souches;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome médullaire primitif à cellules B (LMPCB) dont la maladie est réfractaire ou qui ont connu une rechute après avoir reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable localement avancé ou métastatique qui ne sont pas candidats à toute chimiothérapie à base de platine;
- pour le traitement des adultes atteints d'un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM) à haut risque ne répondant pas au bacille de Calmette-Guérin (BCG) avec carcinome *in situ* (CIS), avec ou sans tumeurs papillaires, qui ne sont pas candidats à une cystectomie ou qui l'ont refusée;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints de l'un des cancers non résecables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) suivants :
 - cancer colorectal caractérisé par des tumeurs ayant progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécane;
 - cancer de l'endomètre caractérisé par des tumeurs ayant progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable;
- pour le traitement, en association avec le lenvatinib, des femmes adultes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à un stade avancé non associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), dont la maladie a progressé après une chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine et qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative;

bénéficie d'une autorisation de mise en marché **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant KEYTRUDA[®], veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

THE LANCET

ARTICLES | VOLUME 398, ISSUE 10352, P159-171, AUGUST 26, 2021

Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

Jing-Mei Sun, MD, ... Lin Shen, MD, Prof Manish A Shah, MD, Peter Eastinger, MD, Prof Antoine Adenis, MD, Toshikazu Doi, MD, et al. [Show all authors](#) · [Show footnotes](#)

Published: August 26, 2021 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01214-4) · [Check for updates](#)

Summary

Background
First-line therapy for advanced oesophageal cancer is currently limited to fluoropyrimidine plus platinum-based chemotherapy. We aimed to evaluate the antitumour activity of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment in advanced oesophageal cancer and Siewert type 1 gastro-oesophageal junction cancer.

Methods
We did a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study across 168 medical centres in 35 countries. Patients aged 18 years or older with previously untreated, histologically or cytologically confirmed, locally advanced, unresectable or metastatic oesophageal cancer or Siewert type 1 gastro-oesophageal junction cancer (regardless of PD-L1 status), measurable disease per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–1, were randomly assigned (1:1) to intravenous pembrolizumab 200 mg or placebo, plus 5-fluorouracil and cisplatin (chemotherapy), once every 3 weeks for up to 35 cycles. Randomisation was stratified by geographical region, histology, and performance status. Patients, investigators, and site staff were masked to group assignment and PD-L1 biomarker status. Primary endpoints were overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma and PD-L1 combined positive score (CPS) of 10 or more, and overall survival and progression-free survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma, PD-L1 CPS of 10 or more, and in all randomised patients. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT0189719, and is closed to recruitment.

Findings
Between July 25, 2017, and June 3, 2019, 1020 patients were screened and 749 were enrolled and randomly assigned to pembrolizumab plus chemotherapy (n=373 [50%]) or placebo plus chemotherapy (n=376 [50%]). At the first interim analysis (median follow-up of 22.4 months), pembrolizumab plus chemotherapy was superior to placebo plus chemotherapy for overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma and PD-L1 CPS of 10 or more (median 13.9 months vs 9.8 months; hazard ratio 0.57 [95% CI 0.43–0.75]; p<0.0001), oesophageal squamous cell carcinoma (12.6 months vs 9.8 months; 0.72 [0.60–0.88]; p=0.0006), PD-L1 CPS of 10 or more (13.5 months vs 9.4 months; 0.42 [0.49–0.78]; p=0.0001), and in all randomised patients (12.4 months vs 9.8 months; 0.73 [0.62–0.86]; p=0.0001). Pembrolizumab plus chemotherapy was superior to placebo plus chemotherapy for progression-free survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma (6.3 months vs 5.8 months; 0.65 [0.54–0.78]; p=0.0001), PD-L1 CPS of 10 or more (7.5 months vs 5.5 months; 0.51 [0.41–0.63]; p=0.0001), and in all randomised patients (6.3 months vs 5.8 months; 0.65 [0.55–0.76]; p=0.0001). Treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred in 266 (72%) patients in the pembrolizumab plus chemotherapy group versus 250 (68%) in the placebo plus chemotherapy group.

Interpretation
Compared with placebo plus chemotherapy, pembrolizumab plus chemotherapy improved overall survival in patients with previously untreated, advanced oesophageal squamous cell carcinoma and PD-L1 CPS of 10 or more, and overall survival and progression-free survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma, PD-L1 CPS of 10 or more, and in all randomised patients regardless of histology, and had a manageable safety profile in the total as-treated population.

Funding
Merck Sharp & Dohme.

Renseignements importants sur l'innocuité

Usage clinique :

L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA[®] n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'un cancer de l'œsophage.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA[®] n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans).

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas sévères et des cas mortels :
 - Pneumonite
 - Colite
 - Hépatite
 - Néphrite et dysfonction rénale
 - Endocrinopathies, y compris l'insuffisance surrénalienne, l'hypophysite, le diabète de type 1, l'acidocétose diabétique, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie
 - Réactions cutanées sévères, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique
- Autres effets indésirables à médiation immunitaire, y compris l'uvéite, l'arthrite, la myosite, l'encéphalite, la sarcoïdose, le syndrome myasthénique/myasthénie grave, la vascularite, le syndrome de Guillain-Barré, l'anémie hémolytique, la pancréatite, la myélite, la myocardite et la cholangite sclérosante

- Rejet du greffon à la suite d'une greffe d'organe plein
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après et avant le traitement
- Réactions graves liées à la perfusion
- Toxicité tératogène
- Les femmes doivent éviter une grossesse et ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins quatre mois après l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA[®]
- Patients atteints d'insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Exigences de surveillance
- Enfants
- Personnes âgées

Pour obtenir de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie du produit sur le site à l'adresse https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM_F.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en téléphonant au 1-800-567-2594, ou en envoyant un courriel à medinfocanada@merck.com.

Références

Références : 1. Monographie de KEYTRUDA[®]. Merck Canada Inc., 25 janvier 2023. 2. Citation autorisée des Lignes directrices de pratique clinique en oncologie du NCCN (NCCN Guidelines[®]) pour les cancers de l'œsophage et de la jonction œsophago-gastrique, V.4.2022. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Tous droits réservés. Consulté le 27 octobre 2022. Pour consulter la version la plus récente et la plus complète des lignes directrices, rendez-vous sur le NCCN.org. Le NCCN ne donne aucune garantie de quelque nature que ce soit quant à leur contenu, à leur utilisation ou à leur application et décline toute responsabilité quant à leur application ou à leur utilisation de quelque façon que ce soit.



© 2021, 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, États-Unis et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

KEYTRUDA[®] est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont détenues par leur(s) propriétaire(s) respectif(s).

CA-PDO-00206



MEMBRE DE
MÉDICAMENTS
NOVATEURS
CANADA

