

Décision n° 2025.0043/DC/SEM du 13 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA (Pembrolizumab)

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

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité KEYTRUDA (Pembrolizumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité KEYTRUDA (Pembrolizumab), reçue le 7 novembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 15 novembre 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 29 janvier 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA (Pembrolizumab), dans l'indication « en association à la radio-chimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie) dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le cancer du col de l'utérus est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. Le pronostic des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (CCU) implique un taux de survie à 5 ans estimé à 63 %.
- Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en matière de survie sans progression et de survie globale a été démontrée avec KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec une radio-chimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), versus la radio-chimiothérapie seule dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un CCU localement avancé (Essai KN-A 18 comprenant 56,7 % de patientes aux stades III - IVA selon la classification FIGO 2014), qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du CCU au stade localement avancé (stade III correspondant à une extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel – et stade IVA (extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale -organes pelviens adjacents-) avec ou sans envahissement des ganglions pelviens et/ou para-aortiques, selon FIGO 2014) dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Les résultats du hazard ratio ont été, sur la survie sans progression dans la population ITT (comprenant 56,7 % de patientes aux stades III - IVA selon la classification FIGO 2014), $HR = 0,70$ ($IC_{95} \% = [0,55 ; 0,89]$; $p < 0,002$ (la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes) et, sur la survie globale dans la population globale, $HR = 0,67$ ($IC_{95} \% = [0,50 ; 0,90]$; $p = 0,004$ (la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes). Par ailleurs, les résultats issus de tests d'interaction réalisés selon le stade FIGO 2014 (IB2 - IIB vs III – IVA) ne permettent pas de mettre en évidence une hétérogénéité d'effet selon ce stade sur les critères de SSP et de SG. Aucune interaction statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la SSP et la SG lors des analyses réalisées lors de la seconde analyse intermédiaire (respectivement avec $p=0,061$ et $0,145$). Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et il participe à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

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

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KEYTRUDA (Pembrolizumab)
25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Flacon 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

du laboratoire MSD France

dans l'indication « en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III (extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou, est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel) - IVA (atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum -organes pelviens adjacents-) avec ou sans envahissement des ganglions pelviens et/ou para-aortiques, selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable. »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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

Fait le 13 février 2025.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml,

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 29 janvier 2025

- Cancer du col de l'utérus
- Adulte

Synthèse de l'avis

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « KEYTRUDA, en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III (extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou, est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel) - IVA (atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum -organes pelviens adjacents-) avec ou sans envahissement des ganglions pelviens et/ou para-aortiques, selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable. »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du col de l'utérus (CCU) est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. Le pronostic des patientes atteintes de CCU implique un taux de survie à 5 ans estimé à 63 %.

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en matière de survie sans progression et de survie globale a été démontrée avec KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec une radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), versus la radiochimiothérapie seule dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé (Essai KN-A 18 comprenant 56,7 % de patientes aux stades III - IVA selon la classification FIGO 2014), qui n'ont pas reçu de traitement curatif préalable.

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer du col de l'utérus au stade localement avancé dans la population ITT d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. L'essai KN-A 18 comprenant 56,7 % de patientes aux stades III - IVA selon la classification FIGO 2014). Les résultats du hazard ratio ont été : sur la survie sans progression dans la population ITT : HR = 0,70 (IC95 % = [0,55 ; 0,89] ; p < 0,002 (la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes) et sur la survie globale dans la population ITT , HR = 0,67 (IC95 % = [0,50 ; 0,90] ; p = 0,004 (la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes).

Par ailleurs, les résultats issus de tests d'interaction réalisés selon le stade FIGO 2014 (IB2 - IIB vs III – IVA) ne permettent pas de mettre en évidence une hétérogénéité d'effet selon ce stade sur les critères de SSP et de SG. Aucune interaction statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la SSP et la SG lors des analyses réalisées lors de la seconde analyse intermédiaire (respectivement avec p=0,061 et 0,145) ;

- le plan de développement est adapté ;
- et il participe à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Environnement médical	5
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
1.2 Prise en charge actuelle	6
1.3 Couverture du besoin médical	7
2. Synthèse des données	7
2.1 Données disponibles	7
2.2 Synthèse des données d'efficacité	8
2.2.1 Etude KEYNOTE-A18 (KN-A18)	8
2.3 Profil de tolérance	14
2.3.1 Données issues du PBRER et du Plan de Gestion des Risques (PGR)	17
2.4 Données d'utilisation	17
2.5 Modification du parcours de soins	17
2.6 Programme d'études	17
3. Discussion	17
4. Conclusions de la Commission de la Transparence :	20
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	20
4.2 Absence de traitement approprié	20
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	20
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
4.5 Recommandations	21
5. Annexes	21

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précision	Il est à noter, que le laboratoire sollicite également une demande d'inscription au remboursement pour cette extension (indication de l'AMM).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « KEYTRUDA, en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de stade III - IVA selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	pembrolizumab (L01FF02) KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MSD France (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015 Date des rectificatifs et teneur : 21/10/2024 Extension d'indication en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier • Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Les patientes doivent être traitées par KEYTRUDA en concomitance à une radiochimiothérapie, suivi de KEYTRUDA en monothérapie. KEYTRUDA peut être administré à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois. Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de PD-1/PDL-1
Mécanisme d'action	KEYTRUDA (pembrolizumab) est un inhibiteur PD-1/PDL-1 qui augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T

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 – [Date]

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : KEYTRUDA est pris en charge en Allemagne dans cette indication, des demandes en cours dans les autres pays européens – Aux Etats-Unis : KEYTRUDA dispose d'une AMM (12/01/2024) dans une indication plus large que celle évaluée : "KEYTRUDA is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated: in combination with chemoradiotherapy, for the treatment of patients with FIGO 2014 Stage III-IVA cervical cancer."
Autres indications de l'AMM	KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans le traitement du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), du lymphome de Hodgkin classique (LHC), du carcinome urothélial, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC), le carcinome à cellules rénales (CCR), du cancer colorectal, du cancer de l'œsophage, du cancer de l'estomac, du cancer des voies biliaires, du cancer de l'intestin, du cancer du sein, du cancer de l'endomètre. Se référer au RCP pour le libellé d'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption (AP) : 29 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Association IMAGYN (Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques) – Expertise externe : Non

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du col de l'utérus (CCU) est une tumeur maligne développée à partir des cellules superficielles du col utérin. La majorité, environ 85 %, des cancers sont des carcinomes épidermoïdes se développant principalement au niveau de l'exocol (15 % sont des adénocarcinomes et se développent au niveau de l'endocol)¹. Le facteur de risque principal est la présence prolongée du papillomavirus (HPV) au niveau du col utérin. On estime que plus de 95 % des cas sont attribuables à l'HPV⁵.

Le système de classification FIGO 2014 (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique 204) pour le cancer du col de l'utérus est structuré en plusieurs stades, chacun décrivant l'étendue de la maladie d'un stade où le carcinome est limité au col de l'utérus à un stade où le cancer est étendu au-delà du bassin ou à une atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum.

Selon cette classification, le stade III correspond à une extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou, est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel et le stade IVA à une extension au-delà du bassin ou à une atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum (organes pelviens adjacents)².

Il est à noter que Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) a mis à jour son système de classification du cancer du col de l'utérus en 2018. Cette mise à jour a introduit plusieurs changements clés par rapport au système de 2014 notamment : l'ajout d'une subdivision du stade IB

¹ Comprendre le cancer du col de l'utérus | ameli.fr | Assuré

² WHO. Classification FIGO des carcinomes du col utérin Disponible sur : Classification FIGO des carcinomes du col utérin

(stade IB1 (tumeurs ≤ 2 cm), IB2 (tumeurs >2 cm mais ≤ 4 cm), et IB3 (tumeurs >4 cm)), l'inclusion du statut des ganglions lymphatiques (stade IIIC1 indiquant une implication des ganglions lymphatiques pelviens, et le stade IIIC2 indiquant une implication des ganglions lymphatiques para-aortiques) et la possibilité d'utiliser l'imagerie en complément des observations cliniques^{3,4}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

À un stade avancé, le cancer du col de l'utérus peut se propager au-delà du col de l'utérus (tissus environnants comme ceux du vagin/du bassin ou organes distants comme les poumons ou le foie). Les symptômes peuvent inclure des saignements vaginaux anormaux, des douleurs pelviennes, des pertes vaginales inhabituelles, et des douleurs lors des rapports sexuels. Selon les associations de patients, la qualité de vie des patientes peut être considérablement affectée par ces symptômes, la douleur chronique, la fatigue, les effets secondaires des traitements (comme la chimiothérapie et la radiothérapie), et les impacts psychologiques tels que l'anxiété et la dépression.

Selon Santé Publique France, le taux de survie à 5 ans était estimé à 63% entre 2010 et 2015⁵.

Épidémiologie

Selon Santé Publique France⁶, en 2023 environ 3158 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (CCU) ont été estimés et environ 1 117 décès ont été recensés en 2018^{7,8}. Dans le cadre de l'évaluation épidémiologique du programme de dépistage, Santé publique France estime que la couverture nationale du dépistage pour l'ensemble des femmes âgées de 25 à 65 ans était de 59% sur la période 2018-2020⁹.

1.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge actuelle du CCU dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque de récurrence. Le principal objectif recherché dans la prise en charge du CCU localement avancé de stade III - IVA selon FIGO 2014 est une amélioration cliniquement significative de la survie globale des patientes en prévenant notamment la propagation au-delà du col de l'utérus ou prévenir des récurrences afin de s'inscrire dans une perspective curative tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie.

Selon les recommandations francophones issues notamment des référentiels de l'AP-HP 2016^{10,11}.

³ Matsuo K, et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol*. 2019 Jan;152(1):87-93. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389105; PMCID: PMC7528458.

⁴ Shin, W. et al. Comparing survival outcomes for cervical cancer based on the 2014 and 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems. *Sci Rep* 11, 6988 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86283-2>

⁵ Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention [Internet]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention>

⁶ Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention [Internet]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention>

⁷ Cancer du col de l'utérus [Internet]. [mis à jour en juillet 2024]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>

⁸ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine (1989-2018) - Les données sur les cancers [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine>

⁹ Santé Publique France : [Programme de dépistage du cancer du col de l'utérus | Santé publique France](#)

¹⁰ Réseau Régional de Cancérologie – OncoNormandie_ CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE VERSION 2022. Disponible sur : [Referentiel col 2022 1.1.pdf](#)

¹¹ [referentiel_cancers_du_col_uterin_-_juin_2016_0.pdf](#) Disponible sur : [referentiel_cancers_du_col_uterin_-_juin_2016_0.pdf](#)

Aux stades localement avancés IB2-IVA, le traitement repose sur une chimioradiothérapie concomitante. Le protocole standard comporte du cisplatine et une radiothérapie comprenant systématiquement une irradiation externe et une curiethérapie utérovaginale¹².

Un bilan est réalisé en fin de chimioradiothérapie et une chirurgie de rattrapage pourra être proposée à l'issue du premier bilan ou lors du suivi en cas de modification du bilan d'imagerie, reliquat cervical idéalement histologiquement prouvé et en l'absence d'atteinte lombo-aortique initiale.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes, etc.) à même visée thérapeutique, proposés au même stade de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population.

➔ 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
Agents alkylants et apparentés				
cisplatine Laboratoires ACCORD ; HIKMA ; TEVA ; VIATRIS ;	Tumeur du col de l'utérus ; En association avec d'autres chimiothérapies ou avec la radiothérapie dans le traitement de carcinomes du col de l'utérus.	17/07/2024	Important (ISP : Non)	ASMR V par rapport aux spécialités à base de cisplatine dont les spécialités génériques de PLATINOL (cisplatine)

➔ Traitements non-médicamenteux

La radiothérapie externe incluant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [IMRT] et l'irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par ArcThérapie [VMAT]) et la curiethérapie sont les traitements non médicamenteux envisagés dans la prise en charge du CCU localement avancé de stade III - IVA selon FIGO 2014.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA selon la classification FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement curatif préalable.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le **traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de stade III - IVA selon la classification FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement curatif préalable** repose principalement sur les données de

¹² referentiel_cancers_du_col_uterin_-_juin_2016_0.pdf Disponible sur: [referentiel_cancers_du_col_uterin_-_juin_2016_0.pdf](#)

l'étude pivot KEYNOTE-A18 (NCT04221945), ayant évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association à une radiochimiothérapie concomitante, par rapport à un placebo en association à une radiochimiothérapie concomitante dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé à haut risque.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

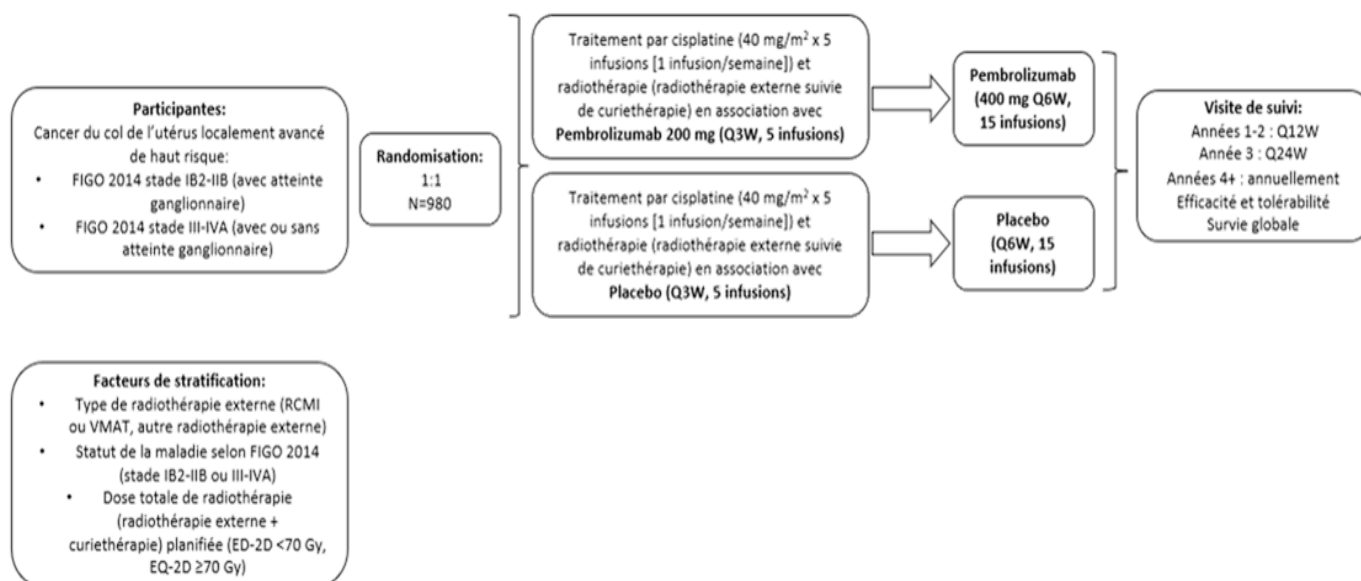
2.2.1 Etude KEYNOTE-A18 (KN-A18)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif a été de démontrer la supériorité du pembrolizumab en association à une radiochimiothérapie concomitante, par rapport à un placebo en association à une radiochimiothérapie concomitante dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé (stade III - IVA et IB2-IIB selon la classification FIGO) à haut risque.

L'étude a débuté le 12 mai 2020 (1^{ère} patiente incluse), la première et la deuxième analyse intermédiaire dont les résultats sont présentés dans cet avis ont eu lieu respectivement aux dates de point du 9 janvier 2023 et 8 janvier 2024.

Le schéma de l'étude KN-A18 est présenté ci-après (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :



Traitements reçus

Un total de 1060 patientes a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe Pembrolizumab + CCRT (n = 529)** = chimiothérapie à base de cisplatine + radiothérapie externe suivi curiethérapie + pembrolizumab puis pembrolizumab en monothérapie ;
- Groupe Placebo + CCRT (n = 531) [groupe contrôle]** = chimiothérapie à base de cisplatine + radiothérapie externe suivi curiethérapie + placebo puis placebo en monothérapie.

Chaque patiente a reçu :

- Pembrolizumab / placebo** : perfusions IV de 200 mg toutes les 3 semaines (Q3W) pendant 5 cycles, suivi par des perfusions IV de 400 mg de pembrolizumab/placebo toutes les 6 semaines (Q6W) pendant 15 cycles (posologie AMM) ;

- **Cisplatine** : perfusion IV de 40 mg/m² mg toutes les semaines (QW) pendant 5 cycles, un 6^{ème} cycle optionnel a pu être administré selon les pratiques locales (posologie AMM) ;
- **Radiothérapie externe** sur ≤ 40 jours, suivie de **curiethérapie** sur ≤ 50 jours. La durée totale de radiothérapie ne devait pas dépasser les 50 jours.

Les traitements par pembrolizumab/placebo et radiochimiothérapie ont été administrés jusqu'à :

- progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable ;
- ou d'une maladie intercurrente nécessitant l'interruption du traitement de l'étude ;
- ou au retrait de l'étude à la décision de la patiente ou de l'investigateur, de raisons administratives nécessitant l'interruption du traitement de l'étude ;
- ou à l'issue des 2 ans de traitement de pembrolizumab/placebo en l'absence de rechute/progression tumorale.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le type de radiothérapie externe T (IMRT¹³ ou VMAT vs non-IMRT et non-VMAT), le statut de la maladie selon la classification FIGO 2014 (FIGO [2014] IB2-IIB vs III-IVA), et la dose totale de radiothérapie planifiée (< 70 Gy vs ≥70 Gy).

Le switch d'un groupe de traitement à l'autre pendant la participation à l'étude n'a pas été autorisé.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été :

- **La survie sans progression (SSP)¹⁴ dans la population ITT (*Intention de traiter*)** évaluée par l'investigateur à partir des critères RECIST v.1.1 ;

Le critère de jugement secondaire avec gestion de l'inflation du risque alpha a été :

- **La survie globale (SG)¹⁵ dans la population ITT.**

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.

Analyses statistiques

- la première analyse intermédiaire de la SSP et de la SG a été planifiée environ 28 mois après la première randomisation, lorsqu'environ 237 événements de SSP (progression de la maladie ou le décès) et 132 décès étaient survenus ;
- l'analyse finale de la SSP et la seconde analyse intermédiaire de la SG ont été planifiées environ 34 mois après la première randomisation, lorsqu'environ 304 événements de SSP et 182 décès étaient survenus ;
- l'analyse finale de la SG a été planifiée environ 42 mois après la première randomisation, lorsqu'environ 240 décès étaient survenus.

¹³ Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) ou irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie (VMAT)

¹⁴ La survie sans progression est définie comme le délai entre la date de randomisation et le premier des événements comprenant l'évaluation radiographique de la progression de la maladie ou le décès toute cause en absence de progression de la maladie. Elle a été évaluée à baseline, 12 semaines après la fin de la CCRT, puis toutes les 12 semaines par la suite pendant la première et la deuxième année, toutes les 24 semaines pendant la troisième année, et une fois par an par la suite.

¹⁵ La survie globale est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

Concernant la SSP, en supposant un $HR = 0,66$, l'étude avait une puissance de 95 % au risque alpha unilatéral de 2,5 %.

Pour la SG, pour un $HR = 0,671$, l'étude avait une puissance de 86 % au risque alpha unilatéral de 2,5 %. Le nombre attendu de décès a été respectivement de 132, 182 et 240 pour chaque analyse de la SG.

Contrôle du risque alpha et stratégie d'analyse

La gestion de l'inflation du risque alpha sur la SSP et SG utilisait une approche hiérarchique (la survie n'étant testée que si la SSP montrait un bénéfice). Le contrôle du risque alpha global à 5% du fait des analyses intermédiaires a été assuré par la procédure de Lan deMets approchant la méthode de O'Brien et Fleming, permettant de tenir compte de la fraction d'information à chaque analyse.

Population de l'étude

Les patientes incluses âgées de 18 ans ou plus étaient atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé à haut risque, au stade IB2-IIIB associé à une atteinte ganglionnaire (pelvienne ou lomboaortique), ou au stade III-IVA avec ou sans atteinte ganglionnaire (pelvienne ou lomboaortique) défini selon la classification FIGO 2014.

Les patientes devaient avoir un diagnostic confirmé par histologie de cancer (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, ou carcinome adénoquameux) du col de l'utérus.

A la date de point du 8 janvier 2024, pour l'analyse principale de la SG, au total de 1060 patientes dont 601 patientes (56,7 %) de stade III-IVA avec ou sans atteinte ganglionnaire (pelvienne ou lomboaortique) correspondant à la population de l'AMM (classification FIGO 2014).

Les principales caractéristiques des patientes ont été comparables entre les 2 groupes.

A l'inclusion, l'âge médian de l'ensemble des patientes randomisées a été de 50 ans (min-max = 22 - 87) avec 46,9 % des patientes avec un âge ≥ 65 ans. Les patientes avaient un score ECOG 0 ou 1 (respectivement 73,3 % et 26,7 %).

Environ la moitié des patientes, 56,7 %, avait un stade FIGO 2014 III – IV (601 patientes) et 43,3 % avait un stade FIGO 2014 IB2- IIB à l'inclusion (459 patientes). Il est à noter que trois patientes avaient un stade FIGO incorrectement renseigné, leurs stades ont été mis à jour, ce qui a légèrement modifié les effectifs et proportions associées lors de la seconde analyse intermédiaire.

Parmi les patients avec un stade inférieur (FIGO 2014 Stade IB2-IIB LN+), la plupart étaient au stade IIB (environ 80%). Parmi les patients avec un stade plus avancé (FIGO 2014 Stade III-IVA), le stade IIIB a été le plus représenté (environ 66%). Tous les patients avec le stade FIGO 2014 IB2-IIB étaient positifs pour les ganglions lymphatiques selon le protocole, tandis que pour les patients avec un stade plus avancé, environ 70% avaient des ganglions lymphatiques positifs.

Les types de cancer du col de l'utérus les plus fréquents étaient le carcinome squameux (83,4 %).

La majorité des patientes avaient des tumeurs de statut PD-L 1, CPS ≥ 1 (94,3 %) et CPS ≥ 10 (76,8 %).

Dans le groupe expérimental, 518 sur 529 (98 %) patientes avaient terminé le traitement par radiothérapie, et 522 sur 531 (98,3 %) dans le groupe témoin.

Deux patientes, 1 patiente randomisée dans chaque groupe, ont été exclues de l'analyse de la population de tolérance correspondant à l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysées selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude.

Résultats sur le critère de jugement principal (SSP dans la population ITT)

L'analyse principale de la SSP dans la population ITT (IB2-IIB et III-IV), a été réalisée à la date de point du 09 janvier 2023 lors de la survenue de 269 événements sur 1058 patientes (sur 304 événements attendus) (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

La durée médiane de suivi a été de 17 mois (0,9 – 31,0) dans les deux groupes, 305 (57,8 %) des patientes du groupe pembrolizumab - radiochimiothérapie et 291 (54,9 %) du groupe placebo - radiochimiothérapie étaient encore sous traitement.

Le pembrolizumab en association à une radiochimiothérapie concomitante, par rapport à un placebo en association à une radiochimiothérapie concomitante **a démontré sa supériorité par rapport à la radiochimiothérapie seule sur la survie sans progression :**

- 115/529 (21,7 %) patientes ont eu une progression ou un décès dans le groupe expérimental versus 154/531 (29,0 %) patientes dans le groupe contrôle ;
- **avec un HR = 0,70 (IC95% = [0,55 ; 0,89] ; p = 0,0020 < au seuil prédéfini de 0,0172). La médiane de SSP n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.**

L'analyse de la SSP à différentes dates a montré les pourcentages suivants (population ITT) :

- à 6 mois (92,0 % [89,1 ; 94,2] versus 87,3% [83,9 ; 90,1], soit $\Delta = 4,7$) ;
- à 12 mois (78,2 % [73,9 ; 81,9] versus 72,2 % [67,7 ; 76,3], soit $\Delta = 6,0$) ;
- à 18 mois (73,6 % [68,9 ; 77,7] versus 64,3 % [59,1 ; 69,0], soit $\Delta = 9,3$) ;
- et à 24 mois (67,8 % [61,8 ; 73,0] versus 57,3 % [51,2 ; 62,9], soit $\Delta = 10,5$).

Une analyse en sous-groupe exploratoire a suggéré les points suivants :

- **dans le sous-groupe au stade FIGO 2014 III – IVA (56,7 % de l'effectif de l'étude), un HR sur la SSP de 0,57 (IC95% = [0,43 ; 0,76]) lors de la première analyse (intermédiaire) et de 0,58 (IC95% = [0,42 ; 0,80]) lors de seconde analyse (terminale).**
- dans le sous-groupe de stade FIGO 2014 IB2 – IIB, LN+, un HR = 0,85 (IC95% = [0,62 ; 1,16]) lors de la première analyse (intermédiaire) et de 0,91 (IC95% = [0,63 ; 1,31]) lors de la seconde analyse (terminale).

Cette demande d'accès précoce repose sur les résultats d'une analyse exploratoire restreinte à la population aux stades FIGO 2014 III – IVA.

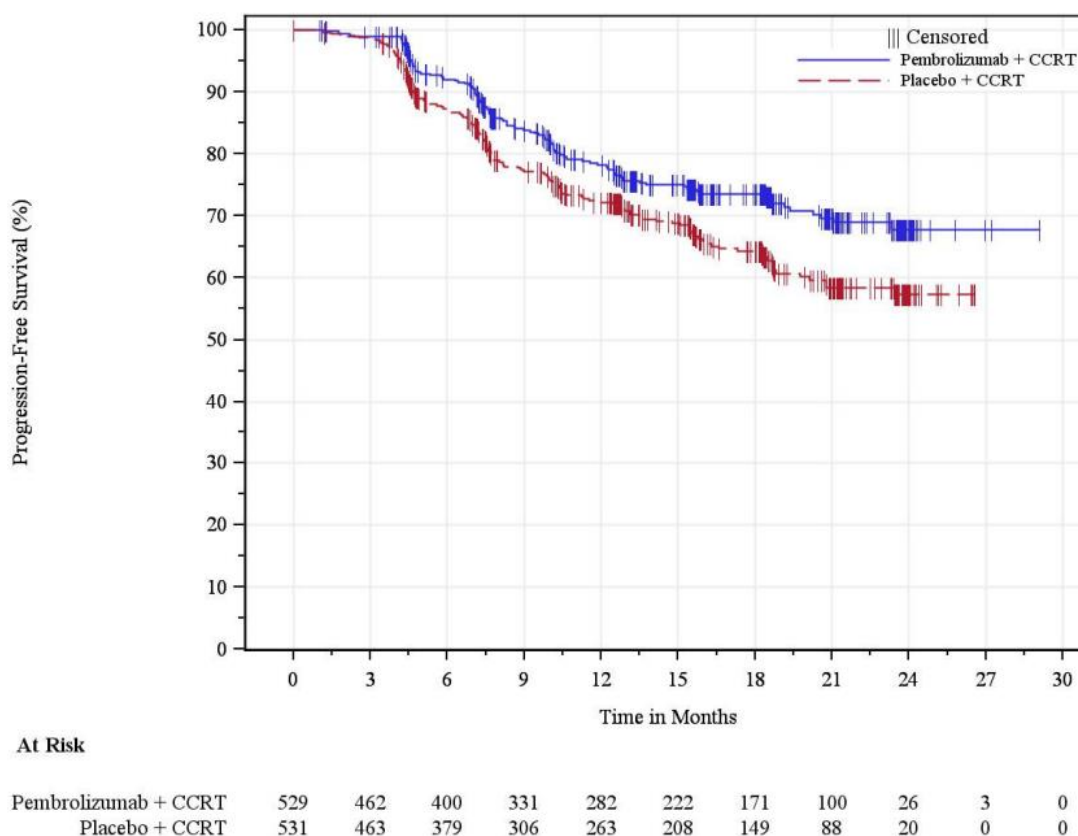


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la SSP évaluée par l'investigateur (Population ITT ; 9/01/2023)

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

La seconde analyse intermédiaire de l'analyse principale de la SG dans la population ITT (IB2-IIB et III-IV), a été réalisée à la date de point du 08 janvier 2024 lors de la survenue de 184 événements sur 1060 patientes randomisées (soit 184/240 décès totaux attendus, une fraction d'information de 76.7%) (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

La durée médiane de suivi a été de 27,5 mois (0,9 – 43,0) dans les deux groupes, soit environ 10,5 mois supplémentaires à rapport à l'IA1 ; 86 (16,3 %) des patientes du groupe pembrolizumab - radiochimiothérapie et 85 (16,0 %) du groupe placebo - radiochimiothérapie étaient encore sous traitement.

Le pembrolizumab en association à une radiochimiothérapie concomitante, par rapport à un placebo en association à une radiochimiothérapie concomitante **a démontré sa supériorité par rapport à la radiochimiothérapie seule sur la survie globale :**

- 75/529 (14,2 %) patientes décès dans le groupe expérimental versus 109/531 (20,5 %) patientes dans le groupe contrôle ;
- avec un HR = 0,67 (IC95% = [0,50 ; 0,90] ; p = 0,0040 < 0,01026). La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

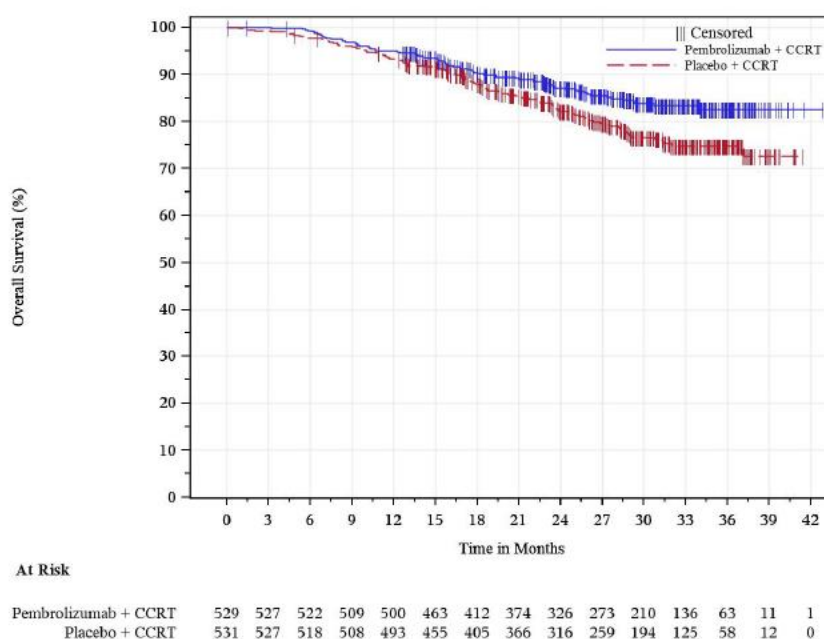


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur la SG évaluée par l'investigateur (Population ITT ; 8/01/2023)

L'analyse de la SG à différentes dates a montré les pourcentages suivants (population ITT) :

- à 12 mois (94,4 % [91,8 ; 96,2] versus 93,7 % [91,0 ; 95,6], soit $\Delta = 0,7$) ;
- à 18 mois (89,6 % [85,9 ; 92,4] versus 88,0 % [84,1 ; 91,0], soit $\Delta = 1,6$) ;
- et à 24 mois (87,2 % [82,4 ; 90,8] versus 80,8 % [74,8 ; 85,5], soit $\Delta = 6,4$).

Une analyse en sous-groupe exploratoire a suggéré les points suivants :

- dans le sous-groupe au stade FIGO 2014 III – IVA (environ la moitié de l'effectif de l'étude : 56,7 %, un HR = 0,57 (IC95% = [0,39 ; 0,83]) lors de la seconde analyse intermédiaire et un HR = 0,51 (IC95% = [0,31 ; 0,83]) lors de la première analyse intermédiaire.
- dans le sous-groupe de stade FIGO 2014 IB2 – IIB, LN+, un HR = 0,89 (IC95% = [0,55 ; 1,44]) lors de la seconde analyse et un HR = 1,62 (IC95 % = [0,79 ; 3,34]) lors de la première analyse.

Cette demande d'accès précoce repose sur les résultats d'une analyse exploratoire restreinte à la population au stade FIGO 2014 III – IVA.

Le laboratoire a également fourni les résultats de tests d'interaction afin d'évaluer l'homogénéité de l'effet traitement selon le **stade FIGO 2014** (IB2-IIB vs III-IV). Ces résultats sont résumés ci-après :

- Lors de la première analyse intermédiaire aucune interaction statistiquement significative n'a été observée sur la SSP ($p = 0,073$) et une interaction quantitative et qualitative statistiquement significative a été observée sur la SG uniquement ($p = 0,008$).
- Lors de la deuxième analyse intermédiaire aucune interaction statistiquement significative n'a été observée sur la SSP ($p = 0,061$) et sur la SG ($p = 0,145$). Ces résultats ne permettent pas de mettre en évidence une hétérogénéité d'effet selon le stade défini par la classification FIGO 2014.

A titre informatif, les résultats issus d'analyses exploratoire, concernant les réponses tumorales évaluées par le BICR selon RECIST 1.1 chez les patients avec une maladie mesurable ($n = 1043$) ont été respectivement dans le groupe expérimental versus dans le groupe contrôle :

- Taux de réponse complète (RC), 12 semaines après la fin de la CCRT : 39 % et 37,6 %

- Taux de réponse objective (RC + RP), 12 semaines après la fin de la CCRT : 71,7 % et 68,4 %
- Meilleur taux de RC : 69 % et 67,1 %
- Meilleur taux de réponse objective (RC + RP) : 81,6 % et 79,2 %.

Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'étude KEYNOTE-A18, à l'aide de plusieurs questionnaires notamment par EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)¹⁶, l'EORTC QLQ-C30/C24X (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)¹⁷ et PGI-S/C (*Patient Global Impression of Severity/ Change*)¹⁸. Compte tenu de l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère. Par conséquent, les résultats sur la qualité de vie sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans cet avis.

2.3 Profil de tolérance

L'analyse de la tolérance a été réalisée chez les patientes ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude¹⁹, selon le traitement effectivement reçu. Au total, 1058 patientes sur les 1060 incluses ont été incluses dans l'analyse de tolérance : 528 patientes dans le groupe pembrolizumab – radiochimiothérapie et 530 patientes dans le groupe placebo – radiochimiothérapie.

Durant l'étude, l'exposition à la chimiothérapie a été similaire entre le groupe de traitement ou le groupe placebo. La durée d'exposition en patients-mois a été de 9036,33 patientes-mois dans le groupe pembrolizumab – radiochimiothérapie et 8873,83 patientes-mois dans le groupe placebo – radiochimiothérapie. La durée médiane d'exposition aux traitements de l'étude a été de 18,96 mois (min – max : 0,03 – 31,74) le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie et de 18,14 mois (min – max : 0,07 – 31,87) dans le groupe placebo + radiochimiothérapie.

Tableau 2 Etude KEYNOTE-A18 – Résumé des événements indésirables (Analyse en population de tolérance ; date de point : 8 janvier 2024)

Nombre de patientes, n (%)	Groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie (N=528)	Groupe radiochimiothérapie (N=530)
≥1 EI	528 (100,0)	526 (99,2)
EI de grade ≥ 3	413 (78,2)	371 (70,0)
EIG	172 (32,6)	151 (28,5)
Décès	5 (0,9)	7 (1,3)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	109 (20,6)	79 (14,9)
EIG ayant conduit à l'arrêt du traitement	35 (6,6)	23 (4,3)

Événements indésirables tous grades confondus

¹⁶ Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

¹⁷ Le questionnaire EORTC QLQ-C30/C24X est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers et aux cancers du col de l'utérus

¹⁸ Le PGI-S et PGI-C sont des questionnaires standards à un seul item pour évaluer la gravité des symptômes/ le changement des symptômes liés à la maladie.

¹⁹ Population de All Participants-as-Treated (APaT) ou de tolérance : correspond à l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysées selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude ;

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes (respectivement dans le groupe pembrolizumab – radiochimiothérapie et le groupe placebo – radiochimiothérapie) sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Etude KEYNOTE-A18 – Événements indésirables (incidence ≥ 20 % dans au moins un groupe de traitement) par incidence décroissante (Analyse en population de tolérance ; date de point : 8 janvier 2024)

	Groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie (N=528)	Groupe radiochimiothérapie (N=530)
Anémie	358 (67,8)	349 (65,8)
Nausées	320 (60,6)	338 (63,8)
Diarrhées	301 (57,0)	298 (56,2)
Diminution du taux de leucocytes	175 (33,1)	186 (35,1)
Diminution du taux de neutrophiles	164 (31,1)	152 (28,7)
Vomissements	160 (30,3)	177 (33,4)
Hypomagnésémie	130 (24,6)	124 (23,4)
Leucopénie	129 (24,4)	98 (18,5)
Neutropénie	123 (23,3)	109 (20,6)
Infection urinaire	121 (22,9)	146 (27,5)
Constipation	118 (22,3)	124 (23,4)
Hypothyroïdie	118 (22,3)	36 (6,8)
Diminution du taux de plaquettes	118 (22,3)	113 (21,3)
Hypokaliémie	116 (22,0)	92 (17,4)
Augmentation de l’alanine aminotransférase	115 (21,8)	87 (16,4)
Augmentation de l’aspartate aminotransférase	106 (20,1)	71 (13,4)
Fatigue	102 (19,3)	113 (21,3)
Perte d’appétit	96 (18,2)	106 (20,0)

Événements indésirables de grade ≥ 3

Les EI de grade ≥ 3 ont concerné 78,2 % dans le groupe pembrolizumab + radiothérapie et de 70,0 % dans le groupe radiochimiothérapie.

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 5 %) ont été (respectivement dans le groupe pembrolizumab – radiochimiothérapie et le groupe placebo – radiochimiothérapie) : anémie (23,1 % et 22,1 %), diminution du taux de leucocytes (19,9 % et 21,3 %), diminution du taux de neutrophiles (15,7% et 15,3 %), diminution du taux de lymphocytes (14,0 % et 16,0 %), leucopénie (13,1 % et 11,1 %), neutropénie (11,6 % et 10,8 %), lymphopénie (8,9 % et 8,3 %), hypokaliémie (5,7 % et 3,8 %) et diarrhées (5,1 % et 4,7 %).

Événements indésirables graves

L'incidence des EIG a été de 32,6 % dans le groupe pembrolizumab + radiothérapie et de 28,5 dans le groupe radiothérapie.

Les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 2 %) ont été (respectivement dans le groupe pembrolizumab – radiochimiothérapie et le groupe placebo – radiochimiothérapie) : infection urinaire (3,2 % et 2,6 %), anémie (3,0 % et 2,5 %) et fièvre (2,7 % vs 1,9 %).

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt d'un traitement a été de 20,6 % dans le groupe pembrolizumab + radiothérapie et de 14,9 % dans le groupe radiochimiothérapie.

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du pembrolizumab a été de 9,5 % dans le groupe pembrolizumab + radiothérapie et de ceux ayant entraîné l'arrêt du placebo de 4,2 % dans le groupe radiothérapie. Les EI ayant conduit à l'arrêt du pembrolizumab ou placebo ont eu une incidence < 1 %.

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du cisplatine a été de 12,7 % dans le groupe pembrolizumab + radiothérapie et de 11,7 % dans le groupe radiothérapie. Les EI ayant conduit à l'arrêt du cisplatine les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 1 %) ont été :

- dans le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie : neutropénie (1,7 %), diminution du taux de neutrophiles (1,5 %), anémie (1,3 %), diminution du taux de leucocytes (1,3 %), leucopénie (1,3 %) et thrombocytopénie (1,1 %) ;
- dans le groupe placebo + radiochimiothérapie : augmentation de la créatinine sanguine (1,9 %) et neutropénie (1,1 %) ;
- dans le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie, 5 patientes (0,9 %) et 4 patientes (0,8 %) du groupe placebo + radiochimiothérapie ont arrêté le traitement par radiothérapie dû à un EI.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 40,2 % dans le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie et de 18,3 % dans le groupe radiochimiothérapie.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés dans le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie (incidence ≥ 5 %) ont été : hypothyroïdie (22,5 %) et hyperthyroïdie (12,1 %).

Tableau 4 : Etude KEYNOTE-A18 – Événements indésirables d'intérêt particulier (incidence ≥ 2 % dans au moins un groupe de traitement) (Analyse en population de tolérance ; date de point : 8 janvier 2024)

	Groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie (N=528)	Groupe radiochimiothérapie (N=530)
Colite	16 (3,0)	11 (2,1)
Gastrite	22 (4,2)	20 (3,8)
Hyperthyroïdie	64 (12,1)	15 (2,8)
Hypothyroïdie	119 (22,5)	36 (6,8)
Source : CSR de l'étude KEYNOTE-A18 ; d'après le Tableau 14,3-47 pages 906-908		

Décès

Au total, 5 EI ayant conduit au décès (soit 0,9 %) ont été rapportés dans le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie et 7 (soit 1,3 %) dans le groupe placebo + radiochimiothérapie.

Parmi ces décès, 2 (0,4 %) ont été considérés liés au traitement par l'investigateur dans le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie et 2 (0,4 %) dans le groupe placebo + radiochimiothérapie.

Les EI ayant conduit au décès et considérés liés au traitement dans le groupe pembrolizumab + radiochimiothérapie ont été : gastrite à médiation immunologique et perforation du gros intestin (1 cas chacun) ;

Les EI ayant conduit au décès et considérés liés au traitement dans le groupe placebo + radiochimiothérapie ont été Insuffisance médullaire et colite neutropénique (1 cas chacun).

2.3.1 Données issues du PBRER et du Plan de Gestion des Risques (PGR)

D'après le dernier PBRER (*Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) de KEYTRUDA (pembrolizumab) couvrant la période du 04/09/2022 au 03/09/2023, l'exposition mondiale cumulée des patients au 3 septembre 2023 à KEYTRUDA (pembrolizumab) était d'environ 1 146 866 patients-années depuis sa commercialisation.

PGR

Selon les données internationales de tolérance de du pembrolizumab incluses dans le dernier rapport de sécurité soumis aux autorités (PSUR 12) couvrant la période du 4 septembre 2022 au 3 septembre 2023, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ce rapport.

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 44.0, 09/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

2.4 Données d'utilisation

Sans objet.

2.5 Modification du parcours de soins

Sans objet

2.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude n'est en cours dans l'indication évaluée et plusieurs études sont en cours dans d'autres indications.

3. Discussion

Au total, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la radiochimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association à la radiochimiothérapie dans une étude randomisée de phase III, en double aveugle (KN-A18) conduite chez 1060 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA ou IB2-IIIB selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable et après un suivi médian compris entre environ 18 et 27 mois en termes de :

- survie sans progression **avec un HR = 0,70 (IC95% = [0,55 ; 0,89] ; p = 0,0020 < au seuil prédéfini de 0,0172)**, 21,7 % patientes ont eu une progression ou un décès dans le groupe expérimental versus 29,0 % patientes dans le groupe contrôle. **La médiane de SSP n’a été atteinte dans aucun des deux groupes.**
- survie globale **avec un HR = 0,67 (IC95 % = [0,50 ; 0,90] ; p = 0,0040 < 0,01026)**, 14,2 % de décès dans le groupe expérimental versus 20,5 % patientes dans le groupe contrôle. **La médiane de SG n’a été atteinte dans aucun des deux groupes.**

Une analyse en sous-groupe exploratoire a suggéré les points suivants :

- concernant la SSP dans le sous-groupe au stade FIGO 2014 III – IVA (environ la moitié de l’effectif de l’étude : 56,7 %), un HR = 0,57 (IC95 % = [0,43 ; 0,76]) lors de l’analyse intermédiaire et de 0,58 (IC95% = [0,42 ; 0,80]) lors de l’analyse terminale.
- concernant la SSP dans le sous-groupe de stade FIGO 2014 IB2 – IIB, LN+, un HR = 0,85 (IC95% = [0,62 ; 1,16]) lors de l’analyse intermédiaire et de 0,91 (IC95 % = [0,63 ; 1,31]) lors de l’analyse terminale.
- concernant la SG dans le sous-groupe au stade FIGO 2014 III – IVA (environ la moitié de l’effectif de l’étude : 56,7 %), un HR = 0,57 (IC95% = [0,39 ; 0,83]) lors de seconde analyse intermédiaire et un HR = 0,51 (IC95 % = [0,31 ; 0,83]) lors de la première analyse intermédiaire.
- concernant la SG dans le sous-groupe de stade FIGO 2014 IB2 – IIB, LN+, un HR = 0,89 (IC95 % = [0,55 ; 1,44]) lors de la seconde analyse intermédiaire et un HR = 1,62 (IC95 % = [0,79 ; 3,34]) lors de la première analyse intermédiaire.

Aucune interaction statistiquement significative sur les critères de SSP et de SG avec le stade IB2 - IIB et III - IVA selon FIGO 2014 n’a été mise en évidence lors de la seconde analyse intermédiaire (respectivement avec p=0,061 et 0,145).

Cette demande d’accès précoce repose sur les résultats d’une analyse exploratoire restreinte à la population au stade FIGO 2014 III – IVA.

L’examen des données de l’étude KEYNOTE A-18 permet de souligner les points suivants

- Les résultats des analyses restreintes à la population concernée par ces demandes planifiées comme « exploratoires », et en absence d’un contrôle du risque alpha sur celles-ci, ont suggéré un bénéfice chez les seules patientes atteintes d’un cancer du col de l’utérus localement avancé de Stade III - IVA selon FIGO 2014. Cependant, les résultats des tests d’interaction ne permettent pas de mettre en évidence une hétérogénéité d’effet selon le stade défini par la classification FIGO 2014.
- La stadification des patientes a utilisé la classification FIGO 2014, un système de classification du cancer du col de l’utérus qui a été mise à jour en 2018.
- Le profil de tolérance du pembrolizumab montrant un surcroît de toxicité par rapport au groupe placebo (notamment des EI de grade ≥ 3 rapportés chez 78,3 % des patients du groupe pembrolizumab et 70,0 % des patients du groupe placebo). De plus, 20,6 % des patients du groupe pembrolizumab et 14,9 % des patients du groupe placebo ont eu un EI ayant entraîné l’arrêt définitif du traitement par pembrolizumab. L’incidence des EIG a été de 32,6 % dans le groupe pembrolizumab + radiothérapie et de 28,5 % dans le groupe radiothérapie.
- Les données de qualité de vie sont à caractère exploratoire compte tenu de l’absence de contrôle du risque alpha sur ce critère de jugement secondaire et aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance robustes non spécifiques aux patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA selon FIGO 2014 (population concernée par ces demandes), il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la radiochimiothérapie sur la morbi-mortalité. Toutefois, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le CCU est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. Le pronostic des patientes atteintes de CCU implique un taux de survie à 5 ans estimé à 63 %.

4.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où une supériorité en matière de survie sans progression et de survie globale a été démontrée avec KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec une radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), versus la radiochimiothérapie seule dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement curatif préalable

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer du col de l'utérus au stade localement avancé dans la population ITT d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle (essai KN-A 18 comprenant 56,7 % de patientes aux stades III - IVA selon la classification FIGO 2014). Les résultats du hazard ratio ont été : sur la survie sans progression dans la population ITT : HR = 0,70 (IC95 % = [0,55 ; 0,89] ; $p < 0,002$ (la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes) et sur la survie globale dans la population ITT, HR = 0,67 (IC95 % = [0,50 ; 0,90] ; $p = 0,004$ (la médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes)).
Par ailleurs, les résultats issus de tests d'interaction réalisés selon le stade FIGO 2014 (IB2 - IIB vs III - IVA) ne permettent pas de mettre en évidence une hétérogénéité d'effet selon ce stade sur les critères de SSP et de SG. Aucune interaction statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la SSP et la SG lors des analyses réalisées lors de la seconde analyse intermédiaire (respectivement avec $p=0,061$ et $0,145$). ;
- le plan de développement est adapté ;
- et il participe à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), dans l'indication : « en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III (extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou, est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel) - IVA (atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum -organes pelviens adjacents-) avec ou sans envahissement des ganglions pelviens et/ou para-aortiques, selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

5. Annexes