



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 30 MARS 2022

pembrolizumab
KEYTRUDA 25MG/ML, Solution à diluer pour perfusion
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication : KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans le traitement de deuxième ligne du cancer de l'endomètre au stade avancé.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patientes en stade avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, il n'existe pas de traitement/protocole considéré comme le standard. Les options de traitements sont :

- Une bi-chimiothérapie à base de platine, à privilégier chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois,

- une monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide. Aucune donnée solide ne permet de hiérarchiser les monochimiothérapies en cas de progression suite à une chimiothérapie à base de platine.

Place du médicament

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib (LENVIMA), est un traitement de deuxième ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et LENVIMA (lenvatinib) par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, notamment en termes de : <ul style="list-style-type: none"> o survie sans progression (gain absolu de 3,4 mois, HR=0,56 [IC95% : 0,47-0,66]) o survie globale (gain absolu de 6,9 mois, HR=0,62 [IC95% : 0,51-0,75]) <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un profil de tolérance de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab)/LENVIMA (lenvatinib) moins favorable par rapport à la monochimiothérapie marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables graves (53% versus 30%) - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie <p>la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA en association au LENVIMA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans le traitement de deuxième ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.</p>
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au LENVIMA (lenvatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib (LENVIMA), est un traitement de deuxième ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.
Population cible	1 630 nouveaux cas par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication : « KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. ».

Le médicament KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion a obtenu une AMM dans cette indication le 15 novembre 2021.

Le Collège de la HAS avait donné un avis favorable à l'accès précoce post-AMM le 9 mars dans cette indication.

02 INDICATIONS

« KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. »

Mélanome

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

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

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK .

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

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

Carcinome urothélial

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine »

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

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

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

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

Carcinome à cellules rénales (CCR)

KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Cancer colorectal

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

Cancer de l'œsophage

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Cancer du sein triple négatif

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

03 POSOLOGIE

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

Pour une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (et jusqu'à la durée maximale du traitement si spécifiée pour une indication). Des réponses atypiques (c'est à dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression

initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

. [...]

KEYTRUDA en association au lenvatinib

Lorsqu'il est utilisé en association au lenvatinib, l'un ou les deux médicaments doivent être interrompus selon le cas. Lenvatinib doit être suspendu, sa dose doit être réduite ou il doit être arrêté conformément aux instructions concernant l'association au pembrolizumab dans le RCP du lenvatinib.

Aucune réduction de dose n'est recommandée pour KEYTRUDA. »

04 BESOIN MEDICAL

Avec en 2018, 8 224 nouveaux cas estimés et 2 415 décès, le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4ème rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme¹.

La prise en charge du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque² :

Stades localisés (stades I/II) : chirurgie ± un traitement adjuvant par radiothérapie, curiethérapie et/ou une chimiothérapie à base de platine

Stades avancé (stade III) : chirurgie si résection optimale possible (discutée au cas par cas), radiothérapie/curiethérapie et chimiothérapie à base de platine

Stade métastatiques (stade IV) ou récurrents : chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel ou hormonothérapie. Il n'existe pas de donnée de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Les recommandations d'experts (faible niveau de preuve) positionnent l'hormonothérapie chez certaines patientes sélectionnées uniquement (notamment RH+, maladie non rapidement évolutive).

Chez les patientes en stade avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade, il n'existe pas de traitement/protocole considéré comme le standard. Les options de traitements sont^{5,3} :

Une bi-chimiothérapie à base de platine, à privilégier chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois,

Une monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide. Aucune donnée solide ne permet de hiérarchiser les monochimiothérapies en cas de progression suite à une chimiothérapie à base de platine. Le choix doit prendre en compte l'état général des patientes, les traitements antérieurs, l'intervalle libre sans platine et les éventuelles toxicités.

L'hormonothérapie peut également être utilisée chez les patientes ayant un carcinome de bas grade sans progression rapide.

Le pronostic du cancer de l'endomètre au stade avancé ou métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 5% et 30%^{4,5}. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

¹ Santé Publique France – Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim – Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 17/01/2022)

² Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021

³ Alexandre J et al. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2020 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence). Bull Cancer 2020

⁴ Ballester M et al. Nouvelles recommandations ESMO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. Bull Cancer 2017;104:1032–1038

⁵ Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2020;0:12–39.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine.

05.1 Médicaments

Une bi-chimiothérapie à base de platine, chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois.

Une monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide.

Ces médicaments sont préconisés dans les recommandations de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé et ne disposent pas d'une évaluation par la Commission de la transparence. Ils sont pris en charge dans le GHS.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication AMM évaluée sont ceux cités précédemment (monochimiothérapie ou bi-chimiothérapie).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

KEYTRUDA dispose aux Etats-Unis :

- d'une AMM accélérée (« *accelerated approval* ») depuis le 23 mai 2017 : en monothérapie dans le traitement de certaines tumeurs solides non résécables ou métastatiques dont le cancer de l'endomètre chez les patientes dMMR : "*KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options*".
- d'une AMM depuis le 21 juillet 2021 : en association au LENVIMA dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé chez les patientes pMMR : "*KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the treatment of patients with advanced endometrial carcinoma that is not MSI-H or dMMR, who have disease progression following prior systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation*" (ayant fait l'objet d'une AMM accélérée « *accelerated approval* » en date du 17 septembre 2019).

► Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison	Population Celle de l'AMM ou restreinte

	d'une absence de demande de prise en charge	
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	
Belgique	Oui	
Espagne	-	
Italie	En cours -	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette extension d'indication repose sur les résultats de l'étude 309/KEYNOTE-775 : étude de phase III, ouverte, randomisée versus traitement au choix de l'investigateur (monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel), analysée ci-après.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude KEYNOTE-775

Référence	KEYNOTE-775 ⁶
Clinicaltrials.gov	NCT03517449
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association au lenvatinib par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel ou doxorubicine) chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade avancé ayant reçu au moins une précédente chimiothérapie à base de platine.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, menée en ouvert, comparant pembrolizumab en association au lenvatinib versus une chimiothérapie (paclitaxel ou doxorubicine). La randomisation était centralisée, réalisée selon un ratio (1:1) et était stratifiée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • le statut MMR (pMMR ou dMMR) ; • puis dans la strate pMMR selon : <ul style="list-style-type: none"> ○ la région géographique (R1 : Europe, USA, Canada, Australie, Nouvelle Zélande et Israël ou R2: Reste du monde) ; ○ le statut de performance ECOG (0 ou 1) ; ○ les antécédents de radiothérapie pelvienne (oui ou non).
Date et durée de l'étude	Etude en cours. Date d'initiation de l'étude (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient) : 11 juin 2018 Date de gel de la base de l'analyse intermédiaire : 26 octobre 2020
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes adultes ≥ 18 ans ; - Diagnostic de cancer de l'endomètre confirmé par histologie, à un stade avancé, récidivant ou métastatique ; - Preuve radiologique de progression de la maladie après une chimiothérapie à base de platine. Les patientes pouvaient avoir reçu jusqu'à une ligne additionnelle de chimiothérapie à base de platine si celle-ci avait été donnée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant. Il n'existait aucune restriction concernant une précédente hormonothérapie ; - Echantillon tumoral frais ou archivé pour la détermination du statut MMR par un laboratoire centralisé ;

⁶ Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al; Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):437-448.

	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 et confirmé en aveugle par un CRI, définie par les critères suivants : lésion non ganglionnaire ≥ 1 cm dans le diamètre le plus long ; lésion des ganglions lymphatiques mesurant $\geq 1,5$ cm dans l'axe court ; La lésion adaptée pour une évaluation répétée par tomодensitométrie / imagerie par résonance magnétique (IRM). Les lésions qui avaient été traitées par radiothérapie externe en faisceaux ou par traitement locorégional devaient présenter une preuve radiologique de progression. - Statut de performance ECOG compris entre 0 et 1 dans les 7 jours suivant le début du traitement à l'étude.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinosarcome (tumeur maligne mixte de Müller), léiomyosarcome de l'endomètre, sarcome du stroma endométrial ; - Métastases actives du système nerveux central (SNC) sauf en cas de thérapie locale terminée (radiothérapie du cerveau entier, chirurgie ou radiochirurgie) et d'arrêt des corticostéroïdes pour cette indication au moins 4 semaines avant le début du traitement à l'étude. Tout signe radiologique ou symptôme de métastases du SNC devait être stable depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement à l'étude ; - Autres cancers actifs, sauf cancer in-situ définitivement traités (sein, col de l'utérus, vessie) ou cancer de la peau à cellules basales ou épidermoïdes dans les 24 derniers mois ; - Malabsorption ou anastomose gastro-intestinale ou toute autre condition qui pourrait affecter l'absorption du lenvatinib ; - Fistule de grades ≥ 3 gastrointestinale ou non gastrointestinale ; - Preuve radiographique d'invasion/infiltration des principaux vaisseaux sanguins⁷ ; - Hémoptysie ou saignement tumoral cliniquement significatif dans les 2 semaines précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude ; - Déficience cardiovasculaire importante dans les 12 mois précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude (antécédent d'insuffisance cardiaque congestive de classe de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA) > 2, angine instable, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC), ou arythmie cardiaque associée à une instabilité hémodynamique) ; - Infection active nécessitant un traitement systémique ; - Antécédents de pneumopathie inflammatoire (non infectieuse) ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes ou pneumopathie inflammatoire ; - Immunodéficience ou traitement systémique par corticostéroïdes (à une dose > 10 mg par jour d'équivalent en prédnisone) ou autre traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude ; - Maladie auto-immune (à l'exception du psoriasis) ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 dernières années (agents modifiant la maladie, corticostéroïdes ou immunosuppresseurs). Une thérapie substitutive (thyroxine, insuline ou corticoïdes systémiques à des doses physiologiques pour le traitement de l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire) n'était pas considérée comme un traitement systémique ; - Greffe de tissu allogénique / d'organe solide ; - > 1 chimiothérapie systémique antérieure (autre qu'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante). Les patients pouvaient recevoir au total jusqu'à 2 protocoles de chimiothérapie à base de sel de platine, tant que l'une des chimiothérapies était administrée dans le cadre d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant ; - Traitement anti-cancéreux dans les 28 jours précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude (ou 5 fois la demi-vie, selon la valeur la plus courte). Toutes les toxicités liées aux traitements précédents devaient être rétablies à un grade ≤ 1 sauf en cas d'alopécie et à un grade ≤ 2 en cas de neuropathie périphérique ; - Précédents traitements ciblant l'angiogénèse dirigée par le VEGF ou utilisant un anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ; - Antécédent de traitement ciblant un stimulateur ou un co-inhibiteur du récepteur de la cellule T (CTLA-4, OX-40, CD137) arrêté en raison d'un EI d'origine immunologique de grade ≥ 3 ; - Traitement anti-cancéreux dans les 28 jours précédant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude ; antécédent de traitement immunologique ciblant le VEGF, PD1/PD-L1/PD-

⁷ : Le degré d'invasion/infiltration des principaux vaisseaux sanguins devait être envisagé en raison du risque potentiel d'hémorragie sévère associé au rétrécissement / à la nécrose de la tumeur après un traitement par lenvatinib.

	<p>L2 ou autre co-inhibiteur du récepteur de la cellule T (CTLA-4, OX-40, CD137) ou précédente participation à une étude évaluant le pembrolizumab ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie dans les 21 jours précédant la 1^{ère} dose de traitement (sauf radiothérapie palliative autorisée pour les lésions osseuses si elle était terminée 2 semaines avant l'initiation du traitement).
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin vivant dans les 30 jours suivant le début prévu du traitement à l'étude
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Figure 1. Schéma de l'étude KEYNOTE-775</p> <p>Screening</p> <p>Population de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer de l'endomètre confirmé par histologie, à un stade avancé, récurrent ou métastatique • Tissu tumoral disponible • Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 et confirmée en aveugle par un CRI • Statut ECOG 0 ou 1 <p>N= 827</p> <p>Facteurs de stratification</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statut MMR (pMMR ou dMMR) • Puis dans la strate pMMR : <ul style="list-style-type: none"> • région géographique (R1 : Europe, USA, Canada, Australie, Nouvelle Zélande et Israël ou R2: Reste du monde) ; • statut ECOG (0 ou 1) ; • antécédents de radiothérapie pelvienne (oui ou non) <p>Traitement</p> <p>Pembrolizumab + Lenvatinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab : 200 mg par cycle de 3 semaines, maximum de 35 cycles • Lenvatinib : 20 mg/jour <p>N=411</p> <p>Imagerie toutes les 8 semaines^a</p> <p>Chimiothérapie^b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicine : 60 mg/m² par cycle de 3 semaines, dose cumulative maximale de 500 mg/m² • Paclitaxel : 80 mg/m² toutes les semaines, cycle de 4 semaines dont 3 sous traitement <p>N=416</p> <p>Suivi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la maladie^c • Suivi de la survie • Suivi de la SSP après une ligne de traitement ultérieure (SSP2) • Suivi de la tolérance pendant 30 jours^d <p>Cycle 1 Jour 1 (J-28 à J1) Visite de fin de traitement</p> <p>J : Jour ; R : Randomisation</p> <p>^a : Un examen d'imagerie devait être effectué toutes les 8 semaines à partir de la date de randomisation, ou plus tôt en cas d'indication clinique, jusqu'à confirmation de la progression de la maladie évaluée en aveugle par un CRI selon les critères RECIST 1.1 ;</p> <p>^b : Traitement au choix de l'investigateur ;</p> <p>^c : Pour les patientes ayant arrêté leur traitement pour une autre raison que la progression de la maladie évaluée en aveugle par un CRI, l'examen d'imagerie devait être effectué toutes les 8 semaines à partir de la date de randomisation ou plus fréquemment en cas d'indication clinique jusqu'à confirmation de la progression de la maladie évaluée en aveugle par un CRI, pendant le suivi de l'efficacité. Suite à l'analyse principale de l'étude, les visites de suivi et l'évaluation des tumeurs devaient être effectuées toutes les 12 semaines ou plus fréquemment selon les standards de prise en charge locale ;</p> <p>^d : Si la visite de fin de traitement survenait ≥ 30 jours après la dernière dose du traitement de l'étude, une visite de suivi de la tolérance n'était pas nécessaire ;</p> <p>Source : D'après la figure 1 du protocole de l'étude KEYNOTE-775.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Groupes de traitement</p> <p>Les patientes ont été randomisées (1:1) pour recevoir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe pembrolizumab + lenvatinib : <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + lenvatinib • Groupe chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - Au choix de l'investigateur : doxorubicine ou paclitaxel <p>Les posologies des traitements de l'étude KEYNOTE-775 sont détaillées dans le tableau ci-dessous :</p>

Médicament	Dose	Fréquence et voie d'administration
Pembrolizumab	200 mg	Toutes les 3 semaines (Q3W) en perfusion IV
Lenvatinib	20 mg	1 fois par jour par voie orale
Doxorubicine	60 mg/m ²	Toutes les 3 semaines (Q3W) par bolus IV pendant 1 heure ^a
Paclitaxel	80 mg/m ²	Toutes les semaines (QW ^b) en perfusion IV pendant 1 heure

IV : intra-veineuse.

^a : Selon les recommandations institutionnelles ; ^b : Cycle de 28 jours avec administration hebdomadaire ; 3 semaines sous traitement et 1 semaine sans.

Source : Tableau 2 du protocole de l'étude KEYNOTE-775.

Durée de traitement :

Les traitements étaient administrés jusqu'à progression de la maladie (confirmée en aveugle par un CRI selon les critères RECIST 1.1), la survenue d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement, la fin des 35 cycles de pembrolizumab (soit environ 2 ans) ou une dose cumulative de doxorubicine de 500 mg / m².

L'arrêt du pembrolizumab pouvait être considéré en cas de RC confirmée si le patient avait reçu pembrolizumab ≥ 8 cycles (au moins 24 semaines) et au moins 2 cycles de pembrolizumab après la détermination de la RC initiale.

Les patientes ayant terminé les 35 cycles de pembrolizumab (environ 2 ans) ou atteint une RC continuaient à recevoir lenvatinib jusqu'à progression de la maladie confirmée en aveugle par un CRI, une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement.

Les patientes présentant une progression de la maladie définie selon les critères RECIST 1.1 pouvaient continuer le traitement de l'étude tant que la dose maximale des traitements de l'étude n'était pas atteinte (35 cycles de pembrolizumab ou une dose cumulative de doxorubicine de 500 mg / m²) et qu'il existait un bénéfice selon l'investigateur et que les traitements étaient tolérés.

Des réductions de dose de lenvatinib pouvaient être effectuées successivement en fonction de la dose précédente (14, 10 et 8 mg / jour). Lorsque la dose de lenvatinib était réduite, elle ne pouvait pas être ré-augmentée ultérieurement sauf en cas de réduction de la dose par erreur.

Les patientes interrompant ou arrêtant un des médicaments de l'association pembrolizumab + lenvatinib pour toxicité pouvaient continuer l'autre médicament de l'association jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

A la date de l'analyse intermédiaire 1, le cross over du groupe chimiothérapie vers le groupe pembrolizumab + lenvatinib au moment de la progression de la maladie n'était pas autorisé.

Période de retraitement

Toutes les patientes ayant arrêté pembrolizumab + lenvatinib et présentant au moins une maladie stable étaient éligibles à 1 année supplémentaire de traitement par pembrolizumab (17 cycles) ± lenvatinib en cas de progression de la maladie. Les conditions de retraitement étaient les suivantes :

- Les patientes devaient présenter une RC déterminée et confirmée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 après un traitement de ≥ 8 cycles de pembrolizumab + lenvatinib et administration de ≥ 2 cycles de pembrolizumab + lenvatinib après la détermination de la RC initiale ;

OU

- Les patientes devaient présenter une maladie stable, une RP ou une RC après avoir terminé les 35 cycles de pembrolizumab (environ 2 ans) pour une raison autre que la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable ;

ET

- Les patientes devaient présenter une progression de la maladie déterminée par radiographie par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 après arrêt du traitement initial par pembrolizumab ;
- Aucun nouveau traitement anti-cancéreux ne devait être administré après la dernière dose du traitement à l'étude ;
- Les patientes devaient répondre aux critères d'inclusion et de non inclusion ;
- L'étude était en cours.

	<p>Une réponse objective ou une progression de la maladie survenant pendant la période de retraitement n'était pas comptée comme un événement pour l'analyse principale de l'étude.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Les traitements concomitants considérés comme nécessaires pour le bien-être de la patiente pouvaient être poursuivis pendant l'étude s'ils n'interféraient pas avec l'évaluation ou n'interagissaient pas avec le traitement à l'étude. Les traitements concomitants suivants étaient interdits, de la sélection des patients à la fin du traitement de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitements anticancéreux : chimiothérapie, thérapies ciblées (inhibiteurs de la tyrosine kinase), hormonothérapie dirigée contre le cancer de l'endomètre, radiothérapie (sauf radiothérapie palliative), interventions anti-tumorales (résection chirurgicale, réduction chirurgicale de la tumeur, etc...), immunothérapie ; - Autres médicaments expérimentaux ; - Vaccins vivants administrés dans les 30 jours et pendant l'étude ; - Pour les patientes du groupe pembrolizumab + lenvatinib, corticostéroïdes par voie systémique quelle que soit son indication à l'exception du traitement d'un EI suspecté être d'origine immunologique.
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p><u>Co-critères de jugement principaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre la randomisation et la 1^{ère} progression documentée de la maladie évaluée en aveugle par un CRI en aveugle des groupes de traitement selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue d'un décès ; • Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et le décès de la patiente quelle que soit la cause. <p>Les analyses de SG et SSP ont été réalisées en ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé (avec contrôle du risque alpha selon la procédure de multiplicité des tests) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse globale (TRG), évalué en aveugle par un CRI, défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) comme meilleure réponse globale, selon les critères RECIST v1.1. <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualité de vie évaluée par le score global de la <i>European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) QLQ-C30</i> et caractérisation des utilités en utilisant l'auto-questionnaire <i>European Quality of Life (EuroQol) 5D-5L</i> ; • Tolérance. <p><u>Critères de jugements exploratoires d'intérêt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée de la réponse (DDR), évaluée en aveugle par un CRI et par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de la 1^{ère} réponse documentée et la date de la 1^{ère} progression documentée de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue du décès ; • SSP et TRG évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 ; • Taux de contrôle de la maladie (TCM), évalué en aveugle par un CRI et par l'investigateur, défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une RC, une RP ou une maladie stable selon les critères RECIST v1.1 comme meilleure réponse globale. La stabilisation de la maladie devait être atteinte ≥ 7 semaines après la randomisation pour être considérée comme une meilleure réponse globale. • Taux de bénéfice clinique (TBC), évalué en aveugle par un CRI et par l'investigateur, défini comme la proportion de patientes ayant obtenu une RC, une RP ou une maladie stable durable (≥ 23 semaines après la randomisation) selon les critères RECIST v1.1 comme meilleure réponse globale ; • SSP, TRG, DDR, TCM et TBC évalués par l'investigateur selon les critères iRECIST v1.1. • Qualité de vie évaluée par les scores EORTC QLQ-C30 (autres que le score global), EORTC QLQ EN24 et European Quality of Life (EuroQoL) EQ-5D-5L ;

	<ul style="list-style-type: none"> • SSP sous un traitement ultérieur (SSP2), évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de randomisation et la progression de la maladie après une ligne de traitement ultérieure ou la survenue du décès. 														
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'étude a été conçue pour démontrer une différence entre les 2 groupes de traitements sur les co-critères de jugement principaux (SSP et SG). La taille de l'échantillon et le calcul des puissances étaient basés sur la population pMMR. Les hypothèses retenues sur la SSP et la SG dans cette population pour le calcul de la taille de l'échantillon étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période d'inclusion de 19 mois et une période de suivi de 24 mois ; - une médiane de SG de 16,4 mois dans le bras pembrolizumab + lenvatinib et de 12,3 mois dans le groupe chimiothérapie ; - une médiane de SSP de 7,3 mois dans le bras pembrolizumab + lenvatinib et de 4 mois dans le groupe chimiothérapie. <p><u>Puissance des tests statistiques :</u> Le nombre d'événements nécessaires, la puissance, le HR estimé et le risque alpha unilatéral pour l'analyse finale de la SSP et pour les analyses intermédiaires et l'analyse finale de la SG sont présentés dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="411 712 1431 1034"> <thead> <tr> <th>Hypothèses</th> <th>Nombre d'événements nécessaires</th> <th>Puissance</th> <th>HR détecté Risque alpha unilatéral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP</td> <td>~564 événements de SSP au moment de l'analyse finale de la SSP</td> <td>99,9%</td> <td>HR : 0,55 Seuil α unilatéral = 0,0005</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">SG</td> <td>~368 décès au moment de l'AI1</td> <td rowspan="3">90,0%</td> <td rowspan="3">HR : 0,75 Seuil α unilatéral = 0,0245</td> </tr> <tr> <td>~463 décès au moment de l'AI2</td> </tr> <tr> <td>~526 décès au moment de l'AF de la SG</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source : D'après le paragraphe 9.9 du protocole de l'étude KEYNOTE-775. En supposant une période d'inclusion de 19 mois et une période de suivi de 24 mois, un total de 660 patientes était nécessaire pour observer 526 décès, 43 mois après la randomisation de la 1^{ère} participante. Au total, environ 780 patientes (660 dans la population pMMR et 120 dans la population dMMR) devaient être randomisées selon un ratio 1 :1 (soit environ 330 patientes de la population pMMR et 60 patientes de la population dMMR dans chaque bras). La période de recrutement de l'étude était considérée comme terminée lorsque 660 patientes pMMR étaient incluses. L'inclusion de patientes dMMR était plafonnée à 120 patientes, soit 15% des patients, en cohérence avec la prévalence des patientes dMMR rapportée dans la littérature³⁶.</p>	Hypothèses	Nombre d'événements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral	SSP	~564 événements de SSP au moment de l'analyse finale de la SSP	99,9%	HR : 0,55 Seuil α unilatéral = 0,0005	SG	~368 décès au moment de l'AI1	90,0%	HR : 0,75 Seuil α unilatéral = 0,0245	~463 décès au moment de l'AI2	~526 décès au moment de l'AF de la SG
Hypothèses	Nombre d'événements nécessaires	Puissance	HR détecté Risque alpha unilatéral												
SSP	~564 événements de SSP au moment de l'analyse finale de la SSP	99,9%	HR : 0,55 Seuil α unilatéral = 0,0005												
SG	~368 décès au moment de l'AI1	90,0%	HR : 0,75 Seuil α unilatéral = 0,0245												
	~463 décès au moment de l'AI2														
	~526 décès au moment de l'AF de la SG														
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les analyses principales d'efficacité ont été interprétées selon le principe de l'intention de traiter (analyse ITT), définie par l'analyse de l'ensemble des patientes randomisées (selon le traitement attribué à la randomisation). - Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population APaT (<i>All Participants-as-Treated</i>) définie par 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 analyses de qualité de vie ont été conduites sur la population FAS (<i>Full analysis set</i>) définie par l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant complété au moins une évaluation de qualité de vie. <p>Méthode d'analyse des critères de jugement</p> <p>Les méthodes statistiques utilisées pour l'évaluation des co-critères de jugement principaux (SG et SSP) et du critère de jugement secondaire hiérarchisé (TRG) sont résumées dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="411 1877 1431 2072"> <thead> <tr> <th>Critères de jugement</th> <th>Méthodes statistiques</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Co-critères de jugement principaux</td> </tr> <tr> <td>SSP évaluée en aveugle par un CRI (RECIST 1.1) : - Dans la population pMMR - Dans la population globale SG</td> <td>- Les hypothèses de différence entre les traitements étaient estimées par un test log-rank stratifié* - L'estimation des HR était effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox à</td> <td>ITT</td> </tr> </tbody> </table>	Critères de jugement	Méthodes statistiques	Analyse	Co-critères de jugement principaux			SSP évaluée en aveugle par un CRI (RECIST 1.1) : - Dans la population pMMR - Dans la population globale SG	- Les hypothèses de différence entre les traitements étaient estimées par un test log-rank stratifié* - L'estimation des HR était effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox à	ITT					
Critères de jugement	Méthodes statistiques	Analyse													
Co-critères de jugement principaux															
SSP évaluée en aveugle par un CRI (RECIST 1.1) : - Dans la population pMMR - Dans la population globale SG	- Les hypothèses de différence entre les traitements étaient estimées par un test log-rank stratifié* - L'estimation des HR était effectuée à l'aide d'un modèle de régression de Cox à	ITT													

- Dans la population pMMR - Dans la population globale	risques proportionnels selon la méthode d'Efron (<i>Efron's method of tie handling</i>) - Les taux d'événements étaient estimés en fonction du temps selon la méthode de Kaplan-Meier	
Critère de jugement secondaire hiérarchisé		
TRG évalué en aveugle par un CRI (RECIST 1.1) : - Dans la population pMMR - Dans la population globale	- La comparaison du TRG entre les 2 groupes de traitement a été effectuée à l'aide de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée*	ITT

*: Les facteurs de stratification étaient identiques à ceux de la randomisation.

Règles de censures

Pour l'évaluation de la SSP, les règles de censures suivantes étaient appliquées pour l'analyse principale :

- Les patientes présentant un événement (progression de la maladie ou décès) immédiatement après ≥ 2 évaluations manquées de la maladie étaient censurées à la dernière évaluation avant les visites manquées ;
- Les patientes ayant initié un nouveau traitement anticancéreux avant la progression documentée de la maladie étaient censurées à la dernière évaluation avant l'initiation du nouveau traitement anticancéreux ;
- Les patientes n'ayant pas initié un nouveau traitement anti-cancéreux et ne présentant pas d'événement étaient censurées à la dernière évaluation de la maladie ;

Si plusieurs critères de censure étaient rencontrés, la règle de censure correspondant aux critères apparus en premier était appliquée.

Pour l'évaluation de la SG, les patientes perdues de vue ou en vie à la date de gel de la base étaient censurées à la date du dernier contact connu ou à la date de gel de la base.

Analyses de sensibilité

Deux analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer la robustesse du critère de SSP évaluée en aveugle par un CRI (RECIST 1.1) selon différentes règles de censure :

- Analyse 1 : La 1^{ère} analyse de sensibilité prenait en compte les patientes ayant manqué >1 évaluation de la maladie (suivi ou non d'un décès ou d'une progression) ;
- Analyse 2 : La 2^{nde} analyse de sensibilité prenait en compte les patientes qui ont arrêté le traitement ou initié une ligne ultérieure de traitement après arrêt du traitement de l'étude.

Analyses en sous-groupes

Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été effectuées sur les critères d'efficacité pour estimer la cohérence de l'effet du traitement en fonction des variables suivantes :

- Catégorie d'âge (< 65 ans vs. ≥ 65 ans) ;
- Ethnie (caucasienne, asiatique, autre) ;
- Région géographique (Région 1 : Australie, Canada, Europe, Etats-Unis, Israël et Nouvelle-Zélande vs. Région 2 : reste du monde) ;
- Statut MMR (pMMR, dMMR).

Gestion de la multiplicité des tests

Les analyses de l'efficacité de pembrolizumab en association au lenvatinib par rapport à la chimiothérapie ont été réalisées séquentiellement selon le principe de l'analyse en ITT avec un contrôle du risque alpha dans différentes populations. Au total 6 hypothèses ont été testées : 2 hypothèses pour la SG, 2 hypothèses pour la SSP et 2 pour le TRG.

Hypothèses pour la SSP

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

- dans la population pMMR : **Hypothèse H1** ;

- dans la population globale : **Hypothèse H4.**

Hypothèses pour la SG

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

- dans la population pMMR : **Hypothèse H2 ;**
- dans la population globale : **Hypothèse H5.**

Hypothèse pour le TRG

Le TRG est supérieur avec l'association pembrolizumab + lenvatinib par rapport à la chimiothérapie :

- dans la population pMMR : **Hypothèse H3 ;**
- dans la population globale : **Hypothèse H6.**

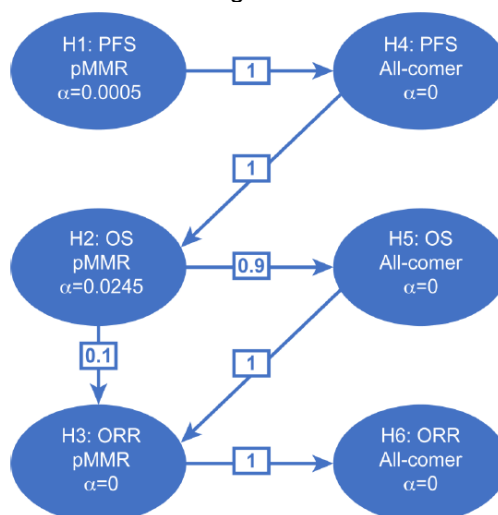
Contrôle du risque alpha (analyse séquentielle)

L'erreur globale de type I sur les 2 analyses principales de la SSP et de la SG, l'analyse du TRG et pour les patientes des populations pMMR et globale était strictement contrôlée à un seuil unilatéral de 0,025.

L'étude allouait initialement un risque alpha unilatéral de 0,0005 pour tester la SSP dans la population pMMR (H1) et de 0,0245 pour tester la SG dans la population pMMR (H2).

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

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



Source : Figure 3 du protocole de l'étude KEYNOTE-775.

En cas de rejet de l'hypothèse nulle pour le test de la SSP dans la population pMMR (H1), le risque alpha de 0,0005 était réattribué au test de la SSP dans la population globale (H4). En cas de rejet de l'hypothèse nulle pour le test de la SSP dans la population globale (H4), le risque alpha de 0,0005 était réattribué au test de la SG dans la population pMMR (H2), ainsi la SG dans la population pMMR était testée à un risque alpha de 0,025.

L'étude était considérée positive si les résultats de SSP ou de SG étaient significatifs dans la population pMMR. L'étude se poursuivait si les AI de la SG n'étaient pas statistiquement significatives.

Analyses intermédiaires

Trois analyses de l'efficacité étaient prévues au protocole incluant deux analyses intermédiaires (AI) et une analyse finale (AF). Les objectifs des AI et de l'AF ainsi, que le nombre d'événements nécessaires, et la durée de suivi après la 1^{ère} patiente randomisée sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Analyse	Critère de jugement	Moment de l'analyse	Durée de suivi après la 1 ^{ère} patiente randomisée	Objectif de l'analyse
AI1	- SSP - SG	≥ 6 mois après la dernière patiente randomisée et	~ 27 mois	- Analyse finale de la SSP

			avec ~368 décès rapportés dans la population pMMR		- Analyse intermédiaire de la SG
	AI2	- SG	≥ 12 mois après la dernière patiente randomisée et avec ~463 décès rapportés dans la population pMMR	~ 35 mois	- Analyse intermédiaire de la SG
	AF	- SG	≥ 18 mois après la dernière patiente randomisée et avec ~526 décès	~ 43 mois	- Analyse finale de la SG

Si les événements se déroulaient plus lentement que prévu pour l'AF, le promoteur pouvait effectuer l'analyse jusqu'à 3 mois après le moment prévu de l'AF (soit ~46 mois après la randomisation de la 1^{ère} patiente).

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial a fait l'objet de 8 amendements, dont les principaux sont détaillés ci-dessous :

Amendement n°3 au protocole (31/08/2018) :

- Clarification concernant le nombre de traitements antérieurs pour être éligibles à l'étude.

Amendement n°6 au protocole (18/02/2020) :

- Ajout d'une AI pour évaluer la supériorité de la SSP et de la SG. Suite aux autorisations accélérées octroyées à pembrolizumab et lenvatinib dans une population se superposant à celle de l'étude KEYNOTE-775 pouvant être à l'origine d'un crossover en dehors de l'étude, cette modification a été apportée afin d'atténuer les risques de confusion des résultats de l'étude.

Amendement n°7 au protocole (12/06/2020) :

- Révision du plan d'analyse statistique suite aux échanges avec la FDA : retrait d'une AI pour la SSP et ajout d'une AI pour la SG. L'AF de la SSP est réalisée au moment de la 1^{ère} AI de la SG.

Amendement n°8 au protocole (15/06/2021, mis en œuvre après la date de gel de la base de l'analyse intermédiaire en date du 26/10/2020) :

- Autorisation du cross-over du groupe chimiothérapie vers le groupe pembrolizumab + lenvatinib au moment de la progression de la maladie ;
- Suppression de la 2^{ème} analyse intermédiaire suite à la démonstration de la supériorité de l'association pembrolizumab + lenvatinib par rapport à la chimiothérapie sur les co-critères principaux.

Résultats :

Au total, 827 patientes ont été randomisées : 411 dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et 416 dans le groupe doxorubicine ou paclitaxel (population ITT). Parmi les 827 patientes, 697 (84%) avaient un statut pMMR (pour désigner une tumeur avec un système MMR fonctionnel).

En population totale (n=827), l'âge médian était de 65 ans (min-max : 30-86), 59% des patientes avaient un stade ECOG 0 et 41% un stade ECOG 1. Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 1,9 ans (min-max : 0-26). Les principales histologies étaient endométrioïde (23%), endométrioïde de haut-grade (22%), séreux de haut-grade (16%), endométrioïde de bas-grade (14%) et séreux (11%). Au diagnostic, 30% des patientes étaient FIGO I, 7% FIGO II, 30% FIGO III et 33% FIGO IV. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient lymphatiques (54%), abdominaux (40%), pulmonaires (38%) et hépatiques (24%). Au total, 69% des patientes avaient reçu une seule ligne systémique antérieure, et 28% deux lignes systémiques antérieures. Près de 78% des patientes ont reçu une seule ligne antérieure de chimiothérapie à base de platine ; et 57% des patientes ont reçu une chimiothérapie dans un contexte adjuvant. Le délai moyen depuis la fin de la dernière chimiothérapie était de 8 mois (min-max : 0-100).

A noter que 34% des patients du groupe monothérapie avaient un intervalle libre sans platine ≥ 6 mois.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE-775

Caractéristiques	Population globale
------------------	--------------------

	Groupe pembrolizumab + lenvatinib N=411	Groupe chimiothérapie N= 416	Total N=827
Age médian (min-max)	64,0 (30-82)	65,0 (35-86)	65,0 (30-86)
≥ 65 ans, n %	205 (49,9)	212 (51,0)	417 (50,4)
Ethnie, n, %			
Caucasienne	261 (63,5)	246 (59,1)	507 (61,3)
Noire	17 (4,1)	14 (3,4)	31 (3,7)
Asie	85 (20,7)	92 (22,1)	177 (21,4)
Autres	12 (2,9)	20 (4,8)	32 (3,9)
Données manquantes	36 (8,8)	44 (10,6)	80 (9,7)
Région*, n %			
Région 1	234 (56,9)	240 (57,7)	474 (57,3)
Région 2	177 (43,1)	176 (42,3)	353 (42,7)
Statut MMR, n %			
pMMR	346 (84,2)	351 (84,4)	697 (84,3)
dMMR	65 (15,8)	65 (15,6)	130 (15,7)
Statut ECOG, n %			
0	246 (59,9)	241 (57,9)	487 (58,9)
1	164 (39,9)	175 (42,1)	339 (41,0)
IMC (kg/m²)			
N	405	387	792
Moyenne (ET)	28,6 (7,2)	27,8 (7,0)	28,2 (7,1)
Médiane (min-max)	27,5 (5,0 – 60,1)	26,5 (16,4 – 58,1)	26,9 (5,0 – 60,1)
Catégories, n (%)			
< 25	133 (32,4)	149 (35,8)	282 (34,1)
25 – 30[130 (31,6)	125 (30,0)	255 (30,8)
≥ 30	142 (34,5)	113 (27,2)	255 (30,8)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; dMMR : Mismatch repair déficient ; ET : Ecart-type ; IMC : Indice de masse corporelle ; MMR : DNA mismatch repair ; NR : Non renseigné. * Région 1 : Europe, Etats-Unis, Canada, Australie, Nouvelle Zélande, Israël. Région 2 : Reste du monde

Au 26/10/2020, le suivi médian était de 11,4 mois (min-max : 0,3-26,9) en population totale et l'analyse a mis en évidence les résultats suivants :

- ▶ **Survie sans progression (co-critère de jugement principal, analyse principale)**
 - **Population pMMR : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie sans progression** évaluée par un comité de relecture indépendant : médiane de 6,6 mois (IC95% : 5,6-7,4) versus 3,8 mois (IC95% : 3,6-5,0), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 2,8 mois, HR=0,60 [IC95% : 0,50-0,72], p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini ;
 - **Population totale : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie sans progression** évaluée par un comité de relecture indépendant : médiane de 7,2 mois (IC95% : 5,7-7,6) versus 3,8 mois (IC95% : 3,6-4,2), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de **3,4 mois**, HR=0,56 [IC95% : 0,47-0,66], p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini ;
- ▶ **Survie globale (co-critère de jugement principal, 1ère analyse intermédiaire devenue analyse principale)**
 - **Population pMMR : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie globale :** médiane de 17,4 mois (IC95% : 14,2-19,9) versus 12,0 mois (IC95% : 10,8-13,3), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,4 mois, HR=0,68 [IC95% : 0,56-0,84], p=0,0001 inférieur au seuil prédéfini ;

- **Population totale : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de survie globale :** médiane de 18,3 mois (IC95% : 15,2-20,5) versus 11,4 mois (IC95% : 10,5-12,9), soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 6,9 mois, HR=0,62 [IC95% : 0,51-0,75], p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini ;
- ▶ **Taux de réponse objective (critère secondaire hiérarchisé)**
- **Population pMMR : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de taux de réponse objective** évaluée par un comité de relecture indépendant : 30% [IC95% : 26-36] versus 15% [IC95% : 12-19], p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini ;
- **Population totale : supériorité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, en termes de taux de réponse objective** évaluée par un comité de relecture indépendant : 32% [IC95% : 27-37] versus 15% [IC95% : 11-18], p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini ;

Les autres critères de jugement, exploratoires, ne seront pas décrits.

07.2 Qualité de vie

Compte tenu de la réalisation d'une étude en ouvert, et de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples pour ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie (non décrits).

07.3 Tolérance

Au 26/10/2020, la population de tolérance comprenait 406 patientes dans le groupe lenvatinib + pem-brolizumab et 388 patientes dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

Au total, la quasi-totalité (>99%) des patientes a rapporté au moins un événement indésirable (EI), dans chacun des groupes.

La proportion d'EI de grades 3-5 a été de 88% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 73% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

L'incidence des EI graves a été de 53% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 30% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

La proportion d'EI ayant conduit à une modification de dose a été de 94% dans le groupe lenvatinib + pem-brolizumab et de 42% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

Les principaux EI d'intérêt particulier associés au pembrolizumab ont été : hypothyroïdie (58%, dont 1% de grades 3-4), hyperthyroïdie (12%, dont 1% de grade 3), colite (5%, dont 2% de grades 3-5).

Les principaux EI d'intérêt particulier associés au lenvatinib ont été : hypothyroïdie (68%, dont 1% de grades 3-4), hypertension (65%, dont 39% de grades 3-4), hépatotoxicité (34%, dont 18% de grades 3-4), protéinurie (30%, dont 6% de grades 3-4), hémorragie (24%, dont 3% de grades 3-5), syndrome main-pied (22%, dont 3% de grade 3), rénaux (18%, dont 4% de grades 3-5).

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

La version en cours du PGR européen (version 35.0 en date du 24 mars 2022) est résumée comme suit :

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrite d'origine immunologique, • Endocrinopathies d'origine immunologique
Risques importants potentiels	<p>En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab</p> <p>Réaction du greffon contre l'hôte après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogéniques</p>
Informations manquantes	Aucune

7.3.2 Données issues des PSUR

L'évaluation du rapport périodique de pharmacovigilance « PSUR » de KEYTRUDA couvrant la période du 4 septembre 2019 au 3 septembre 2020 et de l'erratum a donné lieu à une opinion positive du CHMP le 22 avril 2021. La décision de la Commission Européenne date du 17 juin 2021. Toutes les informations de sécurité issues de la pharmacovigilance du pembrolizumab sont évaluées dans le contexte de la version actuelle de la *Company Core Safety Information* (CCSI).

Les données de pharmacovigilance du pembrolizumab reposent sur les données issues des études cliniques et de commercialisation, soit :

- les données des essais cliniques interventionnels actifs, ayant inclus 42 262 patients,
- une synthèse de la distribution mondiale du pembrolizumab pour la période de notification allant de son introduction sur le marché au 3 septembre 2020, correspondant à une estimation à 370 740 patients-année.

En date du 3 septembre 2020, KEYTRUDA était approuvé dans 92 pays dans une ou plusieurs des indications suivantes : mélanome non résecable ou métastatique, CBNPC de stade avancé, CETEC métastatique ou récidivant pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, LHc, carcinome urothélial, carcinome à cellules rénales avancé et cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Ces pathologies sont toutes graves sur le plan clinique et peuvent engager le pronostic vital.

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous). Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur.

[...]

Pembrolizumab en association à un inhibiteur de tyrosine kinase

Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'axitinib ou au lenvatinib, reportez-vous au RCP de l'axitinib ou du lenvatinib avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur la sécurité du lenvatinib pour le carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, voir le RCP de Kisplyx et pour le cancer de l'endomètre (CE) avancé, voir le RCP de Lenvima. Pour des informations complémentaires sur la sécurité de l'axitinib en cas d'élévation des enzymes hépatiques, voir également la rubrique 4.4.

La sécurité de pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib dans le CCR avancé, et en association au lenvatinib dans le CE avancé, a été évaluée chez un total de 1 456 patients atteints d'un CCR avancé ou d'un CE avancé recevant 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines avec soit 5 mg d'axitinib deux fois par jour, soit 20 mg de lenvatinib une fois par jour dans les études cliniques, selon le cas. Dans ces populations de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée (58 %), hypertension (54 %), hypothyroïdie (46 %), fatigue (41 %), diminution de

l'appétit (40 %), nausées (40 %), arthralgie (30 %), vomissements (28 %), perte de poids (28 %), dysphonie (28 %), douleurs abdominales (28 %), protéinurie (27 %), syndrome main-pied (26 %), éruption cutanée (26 %), stomatite (25 %), constipation (25 %), douleurs musculosquelettiques (23 %), céphalées (23 %) et toux (21 %). La fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 chez les patients atteints de CCR était de 80 % pour le pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib et de 71 % pour le sunitinib seul. Chez les patients atteints de CE, la fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 était de 89 % pour le pembrolizumab en association au lenvatinib et de 73 % pour la chimiothérapie seule. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib dans cette extension d'indication repose sur les résultats de l'étude 309/KEYNOTE-775 : étude de phase III, ouverte, randomisée versus traitement au choix de l'investigateur (monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel).

Un total de 827 patientes a été randomisé : 411 dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et 416 dans le groupe doxorubicine ou paclitaxel (population ITT).

L'âge moyen était de 65 ans (min-max : 30-86), 59% des patientes avaient un stade ECOG 0 et 41% un stade ECOG 1. Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 1,9 ans (min-max : 0-26). Les principales histologies étaient endométrioïde (23%), endométrioïde de haut-grade (22%), séreux de haut-grade (16%), endométrioïde de bas-grade (14%) et séreux (11%). Au diagnostic, 30% des patientes étaient FIGO I, 7% FIGO II, 30% FIGO III et 33% FIGO IV. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient lymphatiques (54%), abdominaux (40%), pulmonaires (38%) et hépatiques (24%). Au total, 69% des patientes avaient reçu une seule ligne systémique antérieure, et 28% deux lignes systémiques antérieures. Près de 78% des patientes ont reçu une seule ligne antérieure de chimiothérapie à base de platine ; et 57% des patientes ont reçu une chimiothérapie dans un contexte adjuvant. Le délai médian depuis la fin de la dernière chimiothérapie était de 8 mois (min-max : 0-100).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans la population totale de l'étude correspondant à la population de l'AMM, les résultats ont été comme suit :

- **la médiane de survie sans progression** (co-critère de jugement principal) évaluée par un comité de relecture indépendant a été de 7,2 mois dans le groupe **lenvatinib + pembrolizumab** versus 3,8 mois dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de **3,4 mois**, HR=0,56 [IC95% : 0,47-0,66], p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini.
- **la médiane de survie globale** (co-critère de jugement principal) a été de 18,3 mois dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab versus 11,4 mois dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de **6,9 mois**, HR=0,62 [IC95% : 0,51-0,75], p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini.
- le taux de réponse objective (critère secondaire hiérarchisé) a été de 32% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab versus 15% dans le groupe comparateur, p<0,0001 inférieur au seuil prédéfini ;

Compte tenu de la réalisation d'une étude en ouvert, et de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples pour ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie (non décrits).

► Tolérance

La proportion d'EI de grades 3-5 a été de 88% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 73% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

La proportion d'EI graves a été de 53% dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab et de 30% dans le groupe monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

Les principaux EI d'intérêt particulier associés au pembrolizumab ont été : hypothyroïdie (58%, dont 1% de grades 3-4), hyperthyroïdie (12%, dont 1% de grade 3), colite (5%, dont 2% de grades 3-5).

Les principaux EI d'intérêt particulier associés au lenvatinib ont été : hypothyroïdie (68%, dont 1% de grades 3-4), hypertension (65%, dont 39% de grades 3-4), hépatotoxicité (34%, dont 18% de grades 3-4), protéinurie (30%, dont 6% de grades 3-4), hémorragie (24%, dont 3% de grades 3-5), syndrome main-pied (22%, dont 3% de grade 3), rénaux (18%, dont 4% de grades 3-5).

Discussion

La supériorité de l'association pembrolizumab/lenvatinib par rapport à une monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel a été démontrée sur trois critères : survie sans progression (gain absolu de 3,4 mois), survie globale (gain absolu de 6,9 mois) et de taux de réponse objective (+17 points). Cet avantage est cependant, obtenu au prix d'un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables graves (53% et 30% respectivement) et les événements d'intérêt particuliers comme les dysthyroïdies.

Par ailleurs, on note que 34% des patients du groupe monothérapie avaient un intervalle libre sans platine \geq 6 mois. Chez ces patientes, les recommandations préconisent l'utilisation d'une bichimiothérapie à base de platine (retraitement par sels de platine). Compte tenu des critères d'inclusion (ECOG 0-1, bilan de fonction rénale et hématologique), une contre-indication à une bichimiothérapie à base de platine chez l'ensemble de ces patientes est peu probable. Par conséquent, il ne peut être exclu que le traitement contrôle proposé chez ces patientes (monothérapie par doxorubicine ou paclitaxel) soit infra-thérapeutique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de son association au lenvatinib par rapport à une monothérapie (doxorubicine ou paclitaxel) sur la morbi-mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé en deuxième ligne de traitement. Aucune conclusion formelle ne peut toutefois être tirée sur la qualité de vie.

En conséquence, KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de son association au lenvatinib apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

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

Le laboratoire ne mentionne pas d'étude en cours ou à venir dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1		
Cancer du sein triple négatif précoce	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (KEYNOTE-522)	En cours d'évaluation par l'EMA
Indication 2		
Mélanome de stade IIB/C à haut risque	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716)	En cours d'évaluation par l'EMA

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque⁸ :

Stades localisés (stades I/II) : chirurgie ± un traitement adjuvant par radiothérapie, curiethérapie et/ou une chimiothérapie à base de platine

Stades avancé (stade III) : chirurgie si résection optimale possible (discutée au cas par cas), radiothérapie/curiethérapie et chimiothérapie à base de platine

Stade métastatiques (stade IV) ou récurrents : chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel ou hormonothérapie. Il n'existe pas de donnée de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Les recommandations d'experts (faible niveau de preuve) positionnent l'hormonothérapie chez certaines patientes sélectionnées uniquement (notamment RH+, maladie non rapidement évolutive).

Chez les patientes en stade avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade, il n'existe pas de traitement/protocole considéré comme le standard. Les options de traitements sont^{5,9} :

Une bi-chimiothérapie à base de platine, à privilégier chez les patientes ayant un intervalle sans platine supérieur à 6 mois,

Une monochimiothérapie par doxorubicine, paclitaxel, oxaliplatine ou ifosfamide. Aucune donnée solide ne permet de hiérarchiser les monochimiothérapies en cas de progression suite à une chimiothérapie à base de platine. Le choix doit prendre en compte l'état général des patientes, les traitements antérieurs, l'intervalle libre sans platine et les éventuelles toxicités.

L'hormonothérapie peut également être utilisée chez les patientes ayant un carcinome de bas grade sans progression rapide.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association au lenvatinib (LENVIMA), est un traitement de deuxième ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

⁸ Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021

⁹ Alexandre J et al. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2020 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence). Bull Cancer 2020

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de l'endomètre est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 5 comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de son association au lenvatinib est un traitement de deuxième ligne.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

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

KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cadre de son association au lenvatinib n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA dans le cadre de son association au lenvatinib est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et LENVIMA (lenvatinib) par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, notamment en termes de :
 - survie sans progression (gain absolu de 3,4 mois, HR=0,56 [IC95% : 0,47-0,66])
 - survie globale (gain absolu de 6,9 mois, HR=0,62 [IC95% : 0,51-0,75])

et malgré :

- un profil de tolérance de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab)/LENVIMA (lenvatinib) moins favorable par rapport à la monochimiothérapie marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables graves (53% versus 30%),
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,

la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA en association à LENVIMA (lenvatinib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans le traitement de deuxième ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

09.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA en association au LENVIMA dans cette extension d'indication est représentée par les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, l'incidence du cancer de l'endomètre, quelle que soit l'histologie, serait de 8 224 personnes en 2018¹⁰.

D'après des dernières données extraites de la base Kantar Health, 76%¹¹, ¹² des patientes sont diagnostiquées à un stade précoce (stade I ou II), soit 6 250 patientes, 10% à un stade avancé résécable (stade III résécable), soit 822 patientes et 14% à un stade avancé non résécable et non accessible à une radiothérapie curative (stade III non résécable ou IV) soit 1 151 patientes.

Parmi les patientes diagnostiquées à un stade précoce, 12%¹³ présenteront une rechute non résécable et non accessible à une radiothérapie curative, soit 750 patientes en plus des patientes diagnostiquées à un stade avancé non résécable d'emblée. Le nombre de patientes présentant une maladie avancée non résécable est ainsi estimé à 1 901 (1 151 + 750). Environ 80% de ces patientes recevront une 1^{ère} ligne de traitement à base de platine, soit 1 521 patientes et 90% d'entre elles vont rechuter, selon avis d'experts, soit 1 369 patientes.

Parmi les patientes diagnostiquées à un stade III résécable, environ 80% (selon avis d'experts) d'entre elles recevront un traitement adjuvant à base de platine (soit 658 patientes) et 40% d'entre elle vont rechuter (soit 263 patientes)¹⁴.

Ainsi le nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie est d'environ 1 632 patientes (1 369 + 263).

Ainsi la population cible de KEYTRUDA en association à LENVIMA dans cette extension d'indication peut être estimée à environ 1 630 nouveaux cas par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

¹⁰ Defossez, G., et al., Institut National du Cancer (INCa) - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim

¹¹ McMeekin, S., et al., Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2015. 138(1): p. 18-23.

¹² KANTAR Endomètre France épidémiologie - Incidence pour l'année 2018.

¹³ Berchuck, A., et al., Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1995. 59(1): 20-4.

¹⁴ Matei, D., et al., Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(24): p. 2317-2326.

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

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17/12/2021 Date d'examen et adoption : 30/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> <u>1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)</u>
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) : 17/07/2015 Date de l'extension d'indication à évaluer : 15/11/2021
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01FF02 (pembrolizumab)

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