

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/mL,

Solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

→ Cancer du col de l'utérus

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au stade de cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, la prise en charge est fondée sur la chimiothérapie palliative où l'objectif est le soulagement des symptômes ainsi que l'amélioration de la qualité de vie. Le traitement recommandé en première ligne par l'ESMO European Society for Medical Oncology (2017) et le NCCN National Comprehensive Cancer Network (2022) est l'association cisplatine (ou carboplatine en cas de fonction rénale altérée), paclitaxel et bevacizumab^{5,8}.

L'utilisation du topotécan (HYCAMTIN) à la place du sel de platine est envisagée lorsque le patient n'est pas éligible à la cisplatine ou la carboplatine (recommandation 2A du NCCN).

Dans son avis du 6 juillet 2016, la Commission a octroyé à AVASTIN (bevacizumab) un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas

d'inéligibilité au sel de platine) sur la base d'une étude de phase III randomisée à 4 bras ayant montré un gain en survie globale de 3,9 mois (médiane de 16,8 mois versus 12,9 mois).

Les recommandations du NCCN de 2022 ont intégré le pembrolizumab en 1ère ligne de traitement des cancers du col de l'utérus persistant, récidivant et métastatique lorsqu'un CPS supérieur ou égal à 1 était retrouvé, en association à la bi ou trithérapie à base de sel de platine, paclitaxel ± bevacizumab.

Place du médicament :

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est un traitement de première ligne du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	En association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .
SMR	IMPORTANT En association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1
ASMR	La Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est un traitement de première ligne du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .
Population cible	Environ 720 patientes par an

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Analyse des données disponibles	10
7.1 Efficacité	11
7.2 Qualité de vie	23
7.3 Tolérance	23
7.4 Résumé & discussion	24
7.5 Programme d'études	26
8. Place dans la stratégie thérapeutique	26
9. Conclusions de la Commission	27
9.1 Service Médical Rendu	27
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	28
9.3 Population cible	28
10. Autres Recommandations de la Commission	28
11. Informations administratives et réglementaires	29

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 25 avril 2022 : « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . ».

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

Le *combined positive score* (CPS) évalue l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales et les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages).

Pour rappel, KEYTRUDA (pembrolizumab) est déjà indiqué en monothérapie ou en association dans plusieurs cancers notamment : le mélanome, le cancer bronchique, le cancer urothélial, le cancer du rein, le cancer épidermoïde tête et cou, le cancer colorectal, le lymphome de Hodgkin, le cancer de l'œsophage, le cancer de l'endomètre et le cancer du sein triple négatif.

2. Indications

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . ».

KEYTRUDA (pembrolizumab) a déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans de nombreux cancers¹ :

- Mélanome
- Cancer bronchique non à petites cellules
- Lymphome de Hodgkin classique
- Carcinome urothélial
- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- Carcinome à cellules rénales
- Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)
- Cancer de l'œsophage
- Cancer du sein triple négatif
- Cancer de l'endomètre

3. Posologie

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

Test PD-L1

¹ EMA. Résumé des caractéristiques du produit de KEYTRUDA (pembrolizumab) mis à jour le 29/06/2022.

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

[...]

Posologie

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

[...]

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.

[...]

Suspension ou arrêt définitif du traitement

Aucune réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée. KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le tableau 1 (cf rubrique 4.4 du RCP).

[...]

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

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

[...]

Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la carte de signalement patient et avoir été informés des risques de KEYTRUDA (voir également la notice).

[...]

Mode d'administration

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

Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier.

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

4. Besoin médical

Selon Santé Publique France (SPF), 3 000 cas de cancers invasifs du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année, et 1 100 patientes en décèdent ; trois quarts des cas et la moitié des décès se produisent chez des femmes âgées de 25-64 ans².

Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 604 000 nouveaux cas en 2020³.

La majorité des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes (85 % des cas) et se développe au niveau de l'exocol. La cause est principalement virale avec plus de 95 % des cas attribués au papillomavirus humain (HPV).

Il est considéré comme un « cancer évitable » grâce à deux interventions complémentaires que sont la vaccination contre le HPV (prévention primaire) et le dépistage (prévention secondaire) des lésions précancéreuses⁴.

La classification FIGO (fédération internationale de gynécologie-obstétrique) classe les cancers du col de l'utérus en 4 stades, allant du cancer localisé (stade I) au cancer étendu (stade IV), et des sous-classifications alphabétiques selon la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, du vagin, de la vessie et la présence de métastases⁵.

La prise en charge thérapeutique est fonction du stade de la maladie, de l'état général de la patiente, des comorbidités associées et des facteurs pronostiques.

Au stade localisé ou localement avancé, les traitements à visée curative sont la chirurgie ainsi que la radiothérapie. Une radiochimiothérapie est envisagée en traitement adjuvant chez des patientes ayant des facteurs de risque importants (comme une marge chirurgicale étroite ou un envahissement ganglionnaire)⁵.

Selon les sources bibliographiques⁶, entre 15 et 61 % des patientes présenteront une maladie persistante (c'est-à-dire qui n'a pas répondu aux traitements précédents) ou en rechute dans les 2 ans suivants un premier traitement, le risque augmentant avec le stade de la maladie. Le pronostic de ces patientes est sombre, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 %⁷.

Au stade de cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, la prise en charge est fondée sur la chimiothérapie palliative où l'objectif est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie. **Le traitement recommandé en première ligne par l'ESMO *European Society for Medical Oncology* (2017) et le NCCN *National Comprehensive Cancer Network* (2022) est l'association cisplatine (ou carboplatine en cas de fonction rénale altérée), paclitaxel et bevacizumab^{5,8}.**

L'utilisation du topotécan (HYCAMTIN) à la place du sel de platine est envisagée lorsque le patient n'est pas éligible à la cisplatine ou la carboplatine (recommandation 2A du NCCN).

Dans son avis du 6 juillet 2016⁹, la Commission a octroyé à AVASTIN (bevacizumab) un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas

2 SPF. Cancer du col de l'utérus. Mis à jour le 24/01/2022. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>

3 OMS. Cancer du col de l'utérus. Mis à jour le 22/02/2022. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/cervical-cancer>

4 InCA. Les cancers invasifs du col utérin en 10 points clés. Juillet 2021.

5 Marth C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28, iv72-83. 2017

6 Elit L. et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol.* 2010;17:65-69.

7 Chao X. et al. Selection of Treatment Regimens for Recurrent Cervical Cancer. *Frontiers in oncology* Vol 11. Février 2021.

8 NCCN. Cervical cancer Guidelines. Version 1.2022, 26/10/2021

9 HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité AVASTIN (bevacizumab). 06/07/2016.

d'inéligibilité au sel de platine) sur la base d'une étude de phase III randomisée à 4 bras ayant montré un gain en survie globale de 3,9 mois (médiane de 16,8 mois versus 12,9 mois).

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (protocole de chimio-immunothérapie à base de sel de platine, paclitaxel et bevacizumab). Néanmoins, il persiste un besoin médical à avoir des thérapeutiques bien tolérées avec un gain en survie plus important.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

5.1 Médicaments

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
AVASTIN (bevacizumab) ROCHE	Oui	En association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.	06/07/2016	Important	ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas d'inéligibilité aux sels de platine)	Oui
Génériques à base de cisplatine	Non	Tumeurs du col de l'utérus Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.	2010, 2014 selon le générique	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
HYCAMTIN (topotécan) et ses génériques NOVARTIS PHARMA	Non	Topotécan en association au cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association.	09/05/2007	Important	ASMR mineure (niveau IV) par rapport au cisplatine seul dans le cadre du traitement des patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou en stade métastatique (stade IV-B).	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que le paclitaxel (TAXOL) et la carboplatine n'aient pas l'AMM dans le cancer du col de l'utérus, les recommandations^{5,8} les préconisent dans cette situation comme traitement standard, respectivement en association au cisplatine, ou à la place de la cisplatine en cas de fonction rénale altérée.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus ainsi que le paclitaxel et la carboplatine.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à savoir : « *KEYTRUDA, in combination with chemotherapy, with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer whose tumors express PD-L1 (CPS \geq 1) as determined by an FDA-approved test* ».

→ Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	AMM
Italie	En cours	-
Belgique	Oui	AMM

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle versus chimiothérapie (sel de platine et paclitaxel) \pm bevacizumab, chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude KEYNOTE-826

Référence	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03635567
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de platine avec ou sans bevacizumab par rapport à la chimiothérapie seule avec ou sans bevacizumab en termes d'efficacité et de tolérance, dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.
Type de l'étude	<p>Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée en double-aveugle versus chimiothérapie à base de sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et de paclitaxel, avec ou sans bevacizumab (au choix de l'investigateur).</p> <p>La randomisation (ratio 1 :1) était stratifiée selon les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Maladie métastatique au diagnostic (critères FIGO 2009)- PD-L1 CPS : < 1 versus < 10 versus ≥ 10- Utilisation du bevacizumab selon décision de l'investigateur
Date et durée de l'étude	<p>Date de début (1^{ère} visite du 1^{er} patient) : 25 octobre 2018</p> <p>Date de gel de la base pour l'analyse intermédiaire : 03 mai 2021</p> <p>La date de l'analyse finale prévue était à 40 mois après la randomisation du premier patient.</p> <p>Étude conduite dans 151 centres dans 19 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 36 patientes).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Femmes adultes ≥ 18 ans.- Carcinome épidermoïde, carcinome adénosquameux ou adénocarcinome du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique n'ayant pas été traité par chimiothérapie systémique et ne pouvant faire l'objet d'un traitement curatif (tel que radiothérapie et/ou chirurgie). Une radiochimiothérapie terminée au moins 2 semaines avant la randomisation avec des toxicités liées au traitement résolues (≤ Grade 1 ; seules les neuropathies ou alopecie de grade ≤ 2 étaient éligibles) était autorisée.- Echantillon tumoral pour la détermination du statut PD-L1 avant la randomisation.- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 évaluée par l'investigateur. Les lésions situées sur une zone précédemment irradiée étaient considérées comme mesurables seulement si la progression a été démontrée sur ces lésions.- Statut de performance ECOG compris entre 0 et 1, 14 jours précédant la randomisation.

Référence	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun dysfonctionnement organique (fonction hépatique, moelle osseuse, coagulation sanguine et fonction rénale tel que défini par le protocole de l'étude) dans les 14 jours précédant la randomisation. - Femme en âge de procréer avec un test de grossesse urinaire positif dans les 72 heures précédant la randomisation - Métastases actives du système nerveux central (SNC) et/ou méningite carcinomateuse (sauf si traités par un traitement local (radiations, chirurgie ou radiochirurgie) et si stabilité démontrée par 2 évaluations d'imagerie cérébrale). - Autres cancers actifs ou ayant été traités dans les 3 dernières années (sauf carcinome baso-cellulaire de la peau, carcinome épidermoïde de la peau, carcinome à cellules transitionnelles du cancer urothélial ou carcinome in situ (ex. cancer du sein) qui ont subi un traitement curatif). - Immunodéficience ou traitement par corticostéroïdes ou autre traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1ère dose de traitement. - Pneumopathie actuelle ou antécédent nécessitant un traitement par stéroïde. - Infection active nécessitant un traitement systémique. - Test positif au VIH, hépatite B ou hépatite C. - Précédent traitement par anti-PD1/PD-L1/PD-L2. - Chimiothérapie systémique antérieure pour le traitement du cancer du col de l'utérus (chimiothérapie utilisée comme agent radiosensibilisant et terminée au moins 2 semaines avant la randomisation était autorisée). - Radiothérapie 2 semaines précédant la randomisation (radiothérapie palliative pour les lésions osseuses terminée au moins 1 semaine avant l'initiation du traitement était autorisée). - Vaccin vivant 30 jours avant randomisation.
Schéma de l'étude	<p>Critères d'éligibilité principaux:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique non accessible à des traitements curatifs • Pas de chimiothérapie systémique antérieure • Radiothérapie ou chimioradiothérapie autorisées • ECOG PS 0 ou 1 <p>Facteurs de stratification:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie métastatique au diagnostic (Oui vs Non) • PD-L1 CPS (<1 vs 1 à <10 vs ≥10) • Utilisation du bevacizumab (Oui vs Non) <p>R 1:1</p> <p>Pembrolizumab Pembrolizumab 200mg IV, Jour 1, Q3W, 35 cycles + Paclitaxel 175 mg/m², 6 cycles + Cisplatine 50 mg/m² ou Carboplatine AUC 5 IV, Q3W, 6 cycles +/- Bevacizumab 15mg/kg, IV, Q3W, >6 cycles N=307</p> <p>Placebo Placebo (solution saline), Jour 1, Q3W, 35 cycles + Paclitaxel 175 mg/m², 6 cycles + Cisplatine 50 mg/m² ou Carboplatine AUC 5 IV, Q3W, 6 cycles +/- Bevacizumab 15mg/kg, IV, Q3W, >6 cycles N=309</p>
Traitements étudiés	Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : Groupe pembrolizumab :

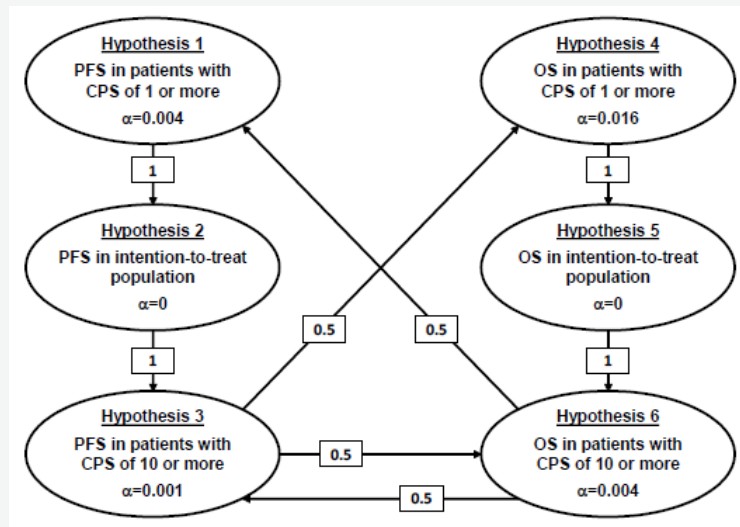
Référence	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)
	<ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 200 mg, toutes les 3 semaines (35 cycles) par voie IV - Paclitaxel 175 mg/m² (6 cycles) - Cisplatine 50mg/m² (ou carboplatine AUC 5) toutes les 3 semaines par voie IV - ± bevacizumab 15mg/kg toutes les 3 semaines (au moins 6 cycles) par voie IV (choix de l'investigateur, avant la randomisation) <p>Groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel 175 mg/m² (6 cycles) - Cisplatine 50mg/m² (ou carboplatine AUC 5) toutes les 3 semaines par voie IV - ± bevacizumab 15mg/kg toutes les 3 semaines (au moins 6 cycles) par voie IV (choix de l'investigateur, avant la randomisation) <p>Le pembrolizumab/placebo pouvait être interrompu (pendant 12 semaines au maximum) ou arrêté tandis que le bevacizumab et la chimiothérapie pouvaient être réduits, interrompus (pendant 6 semaines au maximum) ou arrêtés.</p>
Critère de jugement principal	<p>Co-critères de jugement principaux, hiérarchisés</p> <p>Survie sans progression (SSP) définie par le temps entre la randomisation et la 1ère progression documentée de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue d'un décès.</p> <p>Survie globale (SG) définie par le temps entre la randomisation et la survenue du décès du patient quelle que soit la cause.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse globale (proportion de patients avec une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1) ; - durée de la réponse (temps entre la 1^{ère} réponse documentée (RC ou RP) et la 1^{ère} progression documentée, évaluée par l'investigateur, selon les critères RECIST v1.1) ; - SSP à 12 mois évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 ; SSP évaluée en aveugle par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1 ; - tolérance ; - qualité de vie - EORTC QLQ-30 : score global de la <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> - EuroQol EQ-5D-5L - EORTC QLQ-CX24 (spécifique au cancer du col de l'utérus) - taux de réponse globale, durée de la réponse et SSP à 12 mois évalués par un CRI.

Référence	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)																																										
Taille de l'échantillon	<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, dans 3 populations (CPS ≥ 1, ITT et CPS ≥ 10).</p> <p>6 hypothèses ont été posées dans les différentes populations d'intérêt. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="384 551 1425 1357"> <thead> <tr> <th data-bbox="384 551 568 790">Analyses intermédiaires 1, 2 et finale</th> <th data-bbox="568 551 748 790">Nombre d'événements nécessaires</th> <th data-bbox="748 551 928 790">Délai de réalisation de l'analyse finale après la randomisation du 1er patient</th> <th data-bbox="928 551 1070 790">Puis-sance nécessaire pour détecter un résultat significatif</th> <th data-bbox="1070 551 1278 790">HR détecté (pembrolizumab vs. placebo)</th> <th data-bbox="1278 551 1425 790">Risque α unilatéral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 790 568 898">H1 : SSP population CPS ≥ 1</td> <td data-bbox="568 790 748 898">~370 et 435</td> <td data-bbox="748 790 928 898">~7,1 mois</td> <td data-bbox="928 790 1070 898">~91%</td> <td data-bbox="1070 790 1278 898">0,68</td> <td data-bbox="1278 790 1425 898">0,004</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 898 568 972">H2 : SSP population ITT</td> <td data-bbox="568 898 748 972">~432 et 508</td> <td data-bbox="748 898 928 972">~7,1 mois</td> <td data-bbox="928 898 1070 972">~91%</td> <td data-bbox="1070 898 1278 972">0,70</td> <td data-bbox="1278 898 1425 972">0,004</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 972 568 1077">H3 : SSP population CPS ≥ 10</td> <td data-bbox="568 972 748 1077">~210 et 247</td> <td data-bbox="748 972 928 1077">~7,1 mois</td> <td data-bbox="928 972 1070 1077">~92%</td> <td data-bbox="1070 972 1278 1077">0,60</td> <td data-bbox="1278 972 1425 1077">0,005</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1077 568 1182">H4 : SG population CPS ≥ 1</td> <td data-bbox="568 1077 748 1182">~246, 321 et 378</td> <td data-bbox="748 1077 928 1182">~15,1 mois</td> <td data-bbox="928 1077 1070 1182">~90%</td> <td data-bbox="1070 1077 1278 1182">0,70</td> <td data-bbox="1278 1077 1425 1182">0,016</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1182 568 1256">H5 : SG population ITT</td> <td data-bbox="568 1182 748 1256">~289, 378 et 445</td> <td data-bbox="748 1182 928 1256">~15,1 mois</td> <td data-bbox="928 1182 1070 1256">~90%</td> <td data-bbox="1070 1182 1278 1256">0,72</td> <td data-bbox="1278 1182 1425 1256">0,016</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1256 568 1357">H6 : SG population CPS ≥ 10</td> <td data-bbox="568 1256 748 1357">~127, 167 et 196</td> <td data-bbox="748 1256 928 1357">~15,1 mois</td> <td data-bbox="928 1256 1070 1357">~93%</td> <td data-bbox="1070 1256 1278 1357">0,60</td> <td data-bbox="1278 1256 1425 1357">0,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Au total, 600 patientes étaient nécessaires dans la population ITT (environ 510 dans la population CPS ≥ 1 et 300 dans la population CPS ≥ 10).</p>	Analyses intermédiaires 1, 2 et finale	Nombre d'événements nécessaires	Délai de réalisation de l'analyse finale après la randomisation du 1er patient	Puis-sance nécessaire pour détecter un résultat significatif	HR détecté (pembrolizumab vs. placebo)	Risque α unilatéral	H1 : SSP population CPS ≥ 1	~370 et 435	~7,1 mois	~91%	0,68	0,004	H2 : SSP population ITT	~432 et 508	~7,1 mois	~91%	0,70	0,004	H3 : SSP population CPS ≥ 10	~210 et 247	~7,1 mois	~92%	0,60	0,005	H4 : SG population CPS ≥ 1	~246, 321 et 378	~15,1 mois	~90%	0,70	0,016	H5 : SG population ITT	~289, 378 et 445	~15,1 mois	~90%	0,72	0,016	H6 : SG population CPS ≥ 10	~127, 167 et 196	~15,1 mois	~93%	0,60	0,2
Analyses intermédiaires 1, 2 et finale	Nombre d'événements nécessaires	Délai de réalisation de l'analyse finale après la randomisation du 1er patient	Puis-sance nécessaire pour détecter un résultat significatif	HR détecté (pembrolizumab vs. placebo)	Risque α unilatéral																																						
H1 : SSP population CPS ≥ 1	~370 et 435	~7,1 mois	~91%	0,68	0,004																																						
H2 : SSP population ITT	~432 et 508	~7,1 mois	~91%	0,70	0,004																																						
H3 : SSP population CPS ≥ 10	~210 et 247	~7,1 mois	~92%	0,60	0,005																																						
H4 : SG population CPS ≥ 1	~246, 321 et 378	~15,1 mois	~90%	0,70	0,016																																						
H5 : SG population ITT	~289, 378 et 445	~15,1 mois	~90%	0,72	0,016																																						
H6 : SG population CPS ≥ 10	~127, 167 et 196	~15,1 mois	~93%	0,60	0,2																																						
Méthode d'analyse des résultats	<p>Populations d'analyse</p> <p>Toutes les analyses d'efficacité ont été menées en intention de traiter, c'est-à-dire selon le groupe de traitement dans lequel les patientes avaient été randomisées. Trois populations ont été considérées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La population totale incluant toutes les patientes randomisées ; - La population CPS ≥ 1 incluant les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ; - La population CPS ≥ 10 incluant les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10. <p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>Les analyses des co-critères de jugement principaux ont été réalisées dans les 3 populations successivement dans les 3 populations d'analyse.</p>																																										

Référence	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)
-----------	---

Le test utilisé pour évaluer la différence entre les 2 groupes de traitement était celui de Log-rank stratifié. Les HR étaient analysés selon le modèle de Cox stratifié.

Le contrôle du risque alpha a été réalisé selon une procédure de conservation/consommation du risque alpha tenant compte des hypothèses multiples à tester qui sont hiérarchisées (selon les flèches) et auxquelles sont associées des importances relatives (via le niveau de alpha spécifié pour chaque hypothèse, et le partage des alpha consommés sur les flèches (figure ci-dessous).



Deux analyses intermédiaires (AI) et une finale (AF) ont été prévues :

- **AI1** : analyse intermédiaire de la SSP et de la SG prévue 22 mois après la randomisation du premier patient (cut-off : 03 mai 2021) ;
- **AI2** : analyse finale de la SSP et intermédiaire de la SG, prévue 30 mois après la randomisation du premier patient ;
- **AF** : analyse finale de la SG, prévue 40 mois après la randomisation du premier patient.

A noter que suite aux résultats issus de AI1 (03/05/2021) ayant permis de conclure sur l'atteinte des deux co-critères principaux dans les 3 populations de l'étude, AI2 a été supprimée dans le cadre de l'amendement 07 au protocole.

Les **critères de jugement secondaires, exploratoires**, ont été évalués dans la population ITT (sauf la durée de réponse chez les répondeurs uniquement).

La **tolérance** a été étudiée sur la population APaT (*All Participants-as-Treated*) définie par l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysés selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude.

Référence	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)
------------------	---

Analyses de sensibilité

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de SSP, en tenant compte de règles de censure différentes.

Situation	Analyse principale	Analyse de sensibilité 1	Analyse de sensibilité 2
Progression ou décès documenté après ≤ 1 évaluation manquée de la maladie et avant nouveau traitement anticancéreux, le cas échéant	Censuré à la date de la progression documentée ou décès	Censuré à la date de la progression documentée ou décès	Censuré à la date de la progression documentée ou décès
Décès ou progression après ≥ 2 évaluations consécutives manquées sans autres évaluations valides de la maladie non-progression, ou après un nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie avant la première date des ≥ 2 évaluations consécutives manquées et du nouveau traitement anticancéreux, le cas échéant	Censuré à la date de la progression documentée ou décès	Censuré à la date de la progression documentée ou décès
Ni progression, ni décès et pas d'initiation de nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie	Censuré à la dernière évaluation de la maladie	Censuré à l'arrêt du traitement pour des raisons autres qu'une réponse complète ; Sinon, censuré à la dernière évaluation de la maladie si encore dans l'étude ou si traitement de l'étude terminé
Ni progression, ni décès et pas d'initiation de nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie et avant le nouveau traitement anticancéreux	Censuré à la dernière évaluation de la maladie	Progrès à la date de la progression documentée ou décès

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées, sans gestion du risque alpha, en prenant en compte les variables suivantes :

- Facteurs de stratification :
- Maladie métastatique au diagnostic (Oui vs. Non)
- PD-L1 CPS (<1 vs. 1 à <10 vs. ≥ 10)
- Utilisation du bevacizumab selon décision de l'investigateur (Oui vs. Non)
- Catégorie d'âge (< 65 ans vs. ≥ 65 ans) ;
- Ethnie (caucasienne, non caucasienne) ;
- Statut ECOG (0, 1).

Référence	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)	
	Principaux amendements au protocole	
	Protocole	Date
	Rationnel et description des changements	
	Original	13/06/2018
	Sans objet	
	Amendement 02 (global)	25/06/2019
	Clarification des facteurs de stratification et de la durée du traitement.	
	Amendement 03 (global)	31/01/2020
	Modification des objectifs et des hypothèses avec une mise à jour de la stratégie de multiplicité des tests sur la base des résultats actualisés du programme de développement de KEYTRUDA. En effet, les résultats de l'étude KEYNOTE-158 ont montré que pembrolizumab en monothérapie a montré une meilleure efficacité chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1. Ainsi, l'ordre des populations d'analyse a été adapté. A noter que cet amendement a été immédiatement remplacé par l'amendement 4.	
	Amendement 04 (global)	02/04/2020
	L'amendement 4 intègre les modifications substantielles de l'amendement 3 ainsi que des clarifications apportées au protocole.	
	Amendement 05 (global)	30/10/2020
	Remplacement de l'évaluation du critère de jugement principal SSP par le CRI, par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. L'évaluation par le CRI a été conservée comme critère de jugement secondaire.	
	Amendement 07 (global)	05/01/2022
	Suppression de la 2ème analyse intermédiaire, initialement prévue au protocole, compte-tenu de l'atteinte des critères primaires pour l'ensemble des 3 populations de l'étude dès la 1ère analyse intermédiaire.	

Résultats :

Les résultats de l'étude KEYNOTE-826 présentés dans cet avis sont issus de la première analyse intermédiaire (gel des données au 03 mai 2021), qui a été considérée comme analyse finale (amendement 7 du protocole).

Le suivi médian a été de 18,2 mois (0,5 - 29,4 mois) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab et de 16,3 mois (0,3 – 29,2 mois) dans le groupe placebo + chimiothérapie ± bevacizumab.

Il est à noter que le plan statistique initial prévoyait une première analyse intermédiaire 22 mois après la randomisation et après environ 370 événements de SSP. En pratique, elle a été réalisée plus tardivement à environ 32 mois, et après 355 événements.

→ Effectifs

Au total, 617 patientes ont été randomisées dans l'étude :

- 308 patientes dans le groupe pembrolizumab (associé à cisplatine ou carboplatine + paclitaxel ± bevacizumab) ;
- 309 patientes dans le groupe placebo (cisplatine ou carboplatine + paclitaxel ± bevacizumab)

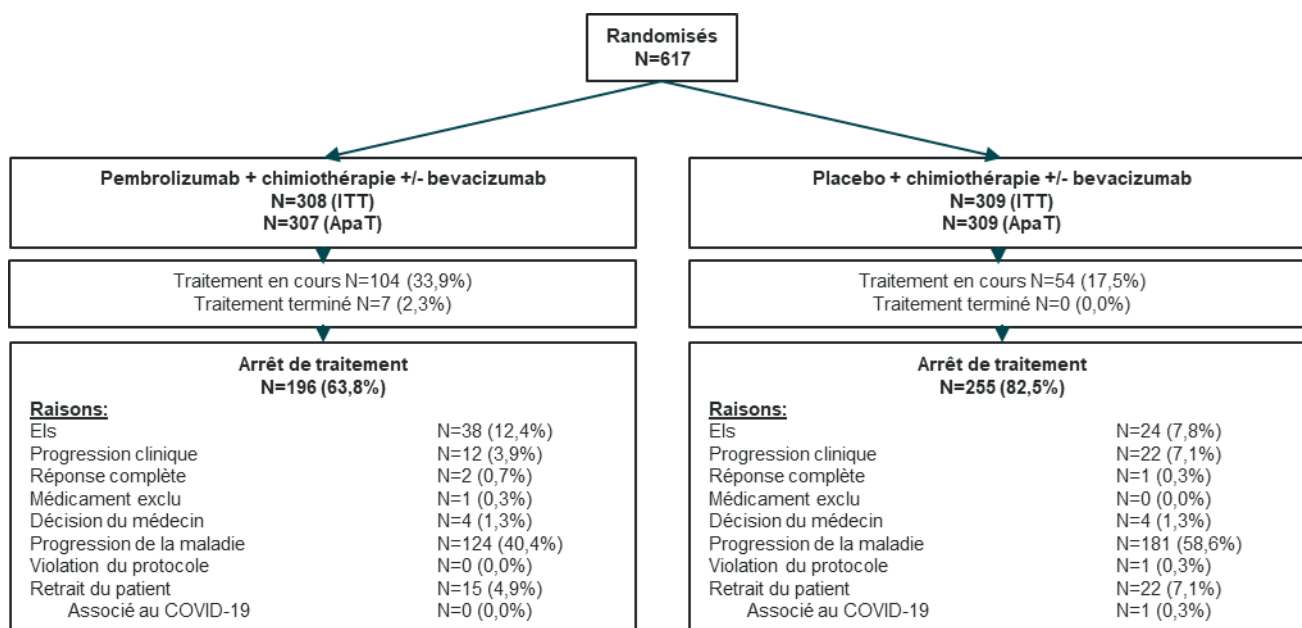


Figure 1 : flow-chart de l'étude KEYNOTE-826 (cut-off du 03 mai 2021)

Les populations considérées pour les analyses d'efficacité (ITT, CPS \geq 1 et CPS \geq 10) étaient constituées comme suit :

Tableau 1 : effectifs des sous-populations de la population globale ITT (étude KEYNOTE-826)

Populations d'analyse	Groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab	Groupe placebo + chimiothérapie ± bevacizumab	Total
Populations d'analyse de l'efficacité selon le principe d'analyse en ITT, n (%)			
Population Globale	308 (100)	309 (100)	617
Population CPS \geq 1 (AMM)	273 (88,6)	275 (89)	548
Population CPS \geq 10	158 (51,3)	159 (51,5)	317

Il est à noter que la levée du double-aveugle a été réalisée pour 84 patientes, la principale raison étant la progression de la maladie.

Des déviations importantes au protocole ont été relevées pour 39 patientes (6,3 %), et pour 14 d'entre elles (2,3 %), ces déviations ont été considérées comme cliniquement importantes : les raisons principales étaient le non-respect des critères d'inclusion/non inclusion (n=6), et administration d'un traitement de l'étude dont les conditions de stockage ont été jugées inadéquates (n=6).

➔ Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques des patientes de la population ITT et du sous-groupe de la population ayant un score CPS \geq 1 (périmètre de l'AMM) qui représente 88,8 % de la population ITT.

Dans la population AMM, l'âge médian des patientes était de 51 ans. Au diagnostic, un tiers environ des patientes était au stade II, et un tiers au stade IV B. Plus de la moitié des patientes avait un cancer du col de l'utérus persistant récidivant avec des métastases à distance (respectivement 62,3 % et 56,7 % dans le groupe pembrolizumab et placebo).

Environ 40 % des patientes avaient reçu comme traitement antérieur une radio-chimiothérapie seule, et environ 20 % aucun traitement.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEYNOTE-826 (population CPS ≥ 1)

	Population Globale			Population CPS ≥ 1 (population AMM)		
Caractéristiques à l'inclusion	Pembro-lizumab + chimiothérapie +/- bevacizumab N=308	Placebo + chimiothérapie +/- bevacizumab N= 309	Total (N=617)	Pembro-lizumab + chimiothérapie +/- bevacizumab N= 273	Placebo + chimiothérapie +/- bevacizumab N= 275	Total (N=548)
Age médian (min-max)	51,0 (25-82)	50,0 (22-79)	51,0 (22-82)	51,0 (25-82)	51,0 (22-78)	51,0 (22-82)
Statut de la maladie, n %						
Métastatique	58 (18,8)	64 (20,7)	122 (19,8)	56 (20,5)	59 (21,5)	115 (21,0)
Persistante ou récidivante avec métastases à distance	199 (64,6)	179 (57,9)	378 (61,3)	170 (62,3)	156 (56,7)	326 (59,5)
Persistante ou récidivante sans métastase à distance	51 (16,6)	66 (21,4)	117 (19,0)	47 (17,2)	60 (21,8)	107 (19,5)
Statut PD-L1, n %						
CPS < 1	35 (11,4)	34 (11,0)	69 (11,2)			
CPS ≥ 1	273 (88,6)	275 (89)	548 (88,8)	273 (100)	275 (100)	548 (100)
1 \leq CPS < 10	115 (37,3)	116 (37,5)	231 (37,4)	115 (42,1)	116 (42,2)	231 (42,2)
CPS ≥ 10	158 (51,3)	159 (51,5)	317 (51,4)	158 (57,9)	159 (57,8)	317 (57,8)
Utilisation du bevacizumab, n %						
Oui	196 (63,6)	193 (62,5)	389 (63,0)	175 (64,1)	171 (62,2)	346 (63,1)
Non	112 (36,4)	116 (37,5)	228 (37,0)	98 (35,9)	104 (37,8)	202 (36,9)
Précédents traitements, n %						
Radiochimiothérapie et chirurgie	49 (15,9)	56 (18,1)	105 (17,0)	43 (15,8)	48 (17,5)	91 (16,6)
Radiothérapie et chirurgie	22 (7,1)	23 (7,4)	45 (7,3)	18 (6,6)	21 (7,6)	39 (7,1)
Chimioradiothérapie seule	125 (40,6)	118 (38,2)	243 (39,4)	112 (41,0)	103 (37,5)	215 (39,2)
Radiothérapie seule	31 (10,1)	24 (7,8)	55 (8,9)	28 (10,3)	21 (7,6)	49 (8,9)
Chirurgie seule	23 (7,5)	24 (7,8)	47 (7,6)	16 (5,9)	23 (8,4)	39 (7,1)
Aucun	58 (18,8)	64 (20,7)	122 (19,8)	56 (20,5)	59 (21,5)	115 (21,0)

CPS: combined positive score (score positif combiné)

➔ Critères de jugement principal (évalué par les investigateurs), population ITT

– Survie sans progression

La SSP a d'abord été évaluée par l'investigateur (critères RECIST v1.1) dans les trois populations ITT suivantes : CPS ≥ 1 , population globale et CPS ≥ 10 . Une différence significative en faveur du

pembrolizumab a été mise en évidence dans ces 3 populations. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau ci-dessous.

Dans la population d'AMM c'est-à-dire avec un score CPS ≥ 1 , la médiane de SSP a été de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab (IC95% : [9,7 ; 12,3]) et de 8,2 mois dans le groupe placebo (IC95% : [6,3 ; 8,5]), soit un gain de 2,2 mois ; HR = 0,62 ; IC95% : [0,50 ; 0,77].

Tableau 3 : Résultats de SSP dans la population ITT. Gel des données au 03/05/2021 (étude KEYNOTE-826)

	Pembrolizumab + chimiothérapie +/- bevacizumab	Placebo + chimiothérapie +/- bevacizumab	
Population globale	N=308	N=309	
	Nombre de décès (%)	27 (8,8)	27 (8,7)
	Nombre de progressions documentées (%)	153 (49,7)	199 (64,4)
	Médiane de SSP, mois (IC95%)	10,4 (9,1 ; 12,1)	8,2 (6,4 ; 8,4)
	HR ([IC95%] ; p)	0,65 ([0,53 ; 0,79] ; <0,0001, inférieur au seuil prédéfini de 0,0012843 pour la significativité statistique de l'AI1)	
Population CPS ≥ 1 (population AMM)	N=273	N=275	
	Nombre de décès (%)	25 (9,2)	26 (9,5)
	Nombre de progressions documentées (%)	132 (48,4)	172 (62,5)
	Médiane de SSP, mois (IC95%)	10,4 (9,7 ; 12,3)	8,2 (6,3 ; 8,5)
	HR ([IC95%] ; p)	0,62 ([0,50 ; 0,77] ; <0,0001, inférieur au seuil prédéfini de 0,0014426 pour la significativité statistique de l'AI1)	
Population CPS ≥ 10	N=158	N=159	
	Nombre de décès (%)	16 (10,1)	16 (10,1)
	Nombre de progressions documentées (%)	71 (44,9)	100 (62,9)
	Médiane de SSP, mois (IC95%)	10,4 (8,9 ; 15,1)	8,1 (6,2 ; 8,8)
	HR ([IC95%] ; p)	0,58 ([0,44 ; 0,77] ; <0,0001, inférieur au seuil prédéfini de 0,0019593 pour la significativité statistique de l'AI1)	

La figure ci-dessous présente l'évolution des taux de SSP des deux groupes de traitement, dans la population CPS ≥ 1 . On remarque que l'effet du pembrolizumab apparaît de façon retardée (courbes proches avant 3 mois), et que les courbes se séparent à partir du 3^{ème} mois.

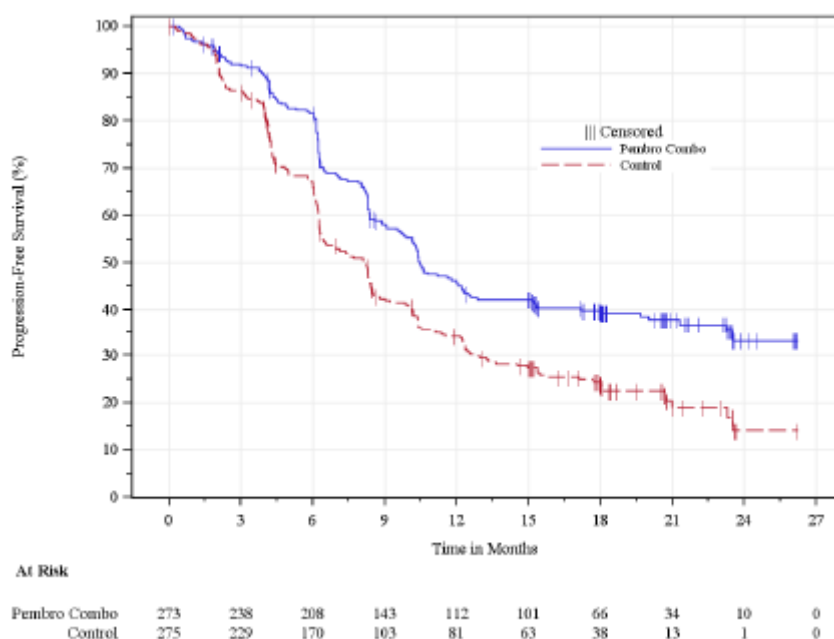


Figure 2 : Représentation Kaplan-Meier des courbes de SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (Population CPS ≥ 1 , date du cut-off : 03 Mai 2021) – Etude KEYNOTE-826

Les deux analyses de sensibilité réalisées dans les différentes populations (modification des règles de censure) ont confirmé la différence significative mise en évidence dans l'analyse principale.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées. Les résultats ne seront pas présentés du fait de leur caractère exploratoire.

– Survie globale

La SG a d'abord été évaluée par l'investigateur (critères RECIST v1.1) dans les trois populations ITT suivantes : CPS ≥ 1 , population globale et CPS ≥ 10 . Une différence significative en faveur du pembrolizumab a été mise en évidence dans ces 3 populations.

Dans la population d'AMM c'est-à-dire avec un score CPS ≥ 1 , la médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe pembrolizumab, et était de 16,3 mois dans le groupe placebo (IC95% : [14,5 ; 19,4]) ; HR = 0,64 ([0,50 ; 0,81]).

Tableau 4 : résultats de SG dans la population ITT. Gel des données au 03/05/2021 (étude KEYNOTE-826)

		Pembrolizumab + chimiothérapie +/- bevacizumab	Placebo + chimiothérapie +/- bevacizumab
Population globale		N=308	N=309
	Nombre de décès (%)	138 (44,8)	174 (56,4)
	Médiane de SG, mois (IC95%)	24,4 (19,2 ; NA)	16,5 (14,5 ; 19,4)
	HR ([IC95%] ; p)	0,67 ([0,54 ; 0,84] ; 0,0003, inférieur au seuil prédéfini de 0,0049074 pour la significativité statistique de l'A1)	
Population CPS ≥ 1 (population AMM)		N=273	N=275
	Nombre de décès (%)	118 (43,2)	154 (56,0)

	Médiane de SG, mois (IC95%)	NA (19,8 ; NA)	16,3 (14,5 ; 19,4)
	HR ([IC95%] ; p)	0,64 ([0,50 ; 0,81] ; 0,0001, inférieur au seuil prédéfini de 0,0054906 pour la significativité statistique de l'AI1)	
Population CPS ≥ 10		N=158	N=159
	Nombre de décès (%)	66 (41,8)	88 (55,3)
	Médiane de SG, mois (IC95%)	NA (19,1 ; NA)	16,4 (14,0 ; 25,0)
	HR ([IC95%] ; p)	0,61 ([0,44 ; 0,84] ; 0,0013, inférieur au seuil prédéfini de 0,0114504 pour la significativité statistique de l'AI1)	

La représentation Kaplan-Meier des courbes de SG évaluée par l'investigateur montre une séparation des courbes dès le 2^{ème} mois de traitement.

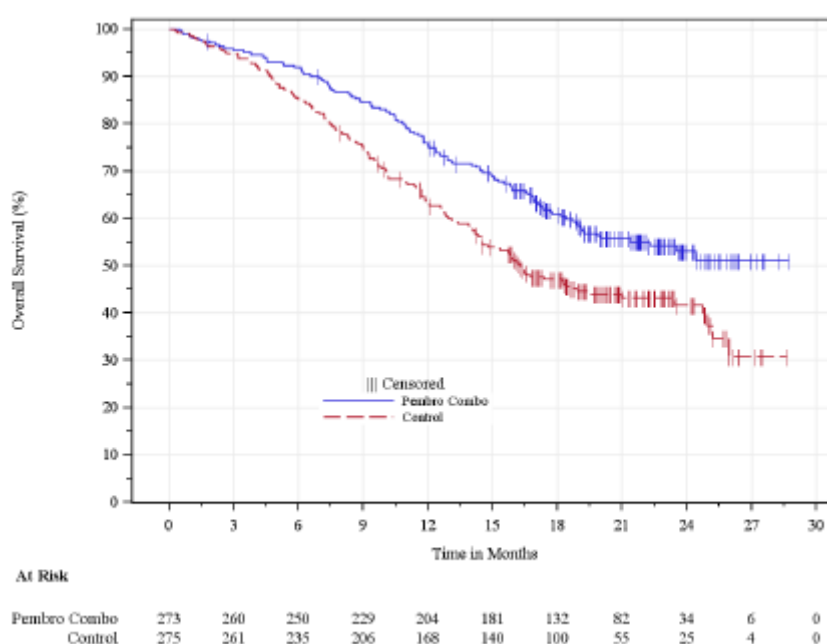


Figure 3 : Représentation Kaplan-Meier des courbes de SG évaluée par l'investigateur (Population CPS ≥ 1, date du cut-off : 03 Mai 2021) – Etude KEYNOTE-826

Les deux analyses de sensibilité réalisées dans les différentes populations (modification des règles de censure) ont confirmé la différence significative mise en évidence dans l'analyse principale.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées. Les résultats ne seront pas présentés du fait de leur caractère exploratoire.

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères exploratoires ne seront pas présentés.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KEYNOTE-826 dans des analyses exploratoires à l'aide de :

- l'auto-questionnaire EORTC QLQ-C30, échelle spécifique au cancer et comprenant 15 dimensions de qualité de vie (échelles fonctionnelle, symptomatique et de santé globale) ;
- l'auto-questionnaire EORTC QLQ-CX24, spécifique au cancer du col de l'utérus ;
- l'auto-questionnaire EuroQol 5D-5L évaluant 5 dimensions de qualité de vie (mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort, anxiété/dépression).

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

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude KEYNOTE-826

A la date du cut-off du 03 Mai 2021, la durée médiane d'exposition au traitement était de 10 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab, et de 7,7 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie ± bevacizumab.

La population de tolérance était constituée respectivement de 307 et 309 patientes (ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et analysés selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ($\geq 30\%$ des patientes) dans les 2 groupes de traitement étaient l'anémie (61,2% et 53,4%), l'alopécie (56,4% et 57,9%) et les nausées (39,7% et 43,7%).

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été respectivement de 81,8 % et de 75,1 %, et celle des EI grave de 49,8 % et de 42,4 %.

L'incidence des EI ayant conduit à un arrêt d'un des traitements de l'étude a été de 37,5% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab et de 26,5% dans le groupe chimiothérapie ± bevacizumab. L'arrêt de l'ensemble des traitements a concerné respectivement 5,9 % et 4,9 % des patientes.

Parmi les 14 décès du groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bevacizumab, 2 (0,7 %) étaient considérés comme liés au traitement (perforation intestinale et encéphalite auto-immune).

Parmi les 14 décès du groupe placebo + chimiothérapie ± bevacizumab, 4 (1,3 %) étaient considérés comme liés au traitement (pneumopathie infectieuse, embolie, perforation du gros intestin et fistule du tractus génital féminin).

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

Le résumé des risques du PGR de KEYTRUDA (pembrolizumab) (version 36.0 en date du 12 avril 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

7.3.3 Données issues des PSUR

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

7.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 , ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-826, étude de phase III, randomisée, comparative en double aveugle versus cette même chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine, et paclitaxel) avec ou sans bevacizumab.

Il est à noter que la posologie du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-826 a été de 200 mg toutes les 3 semaines (jusqu'à 35 cycles). L'autre posologie validée par l'AMM de 400 mg toutes les 6 semaines n'a pas été évaluée cliniquement dans cette étude.

Comme prévu au protocole, une première analyse intermédiaire a été effectuée et a finalement été considéré comme analyse finale.

L'indication AMM de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur les résultats d'un sous-groupe de cette étude : patientes avec **CPS ≥ 1** qui a représenté 89 % de l'effectif de l'étude. La supériorité a été démontrée sur les deux critères de jugement principaux : survie sans progression et survie globale.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie \pm bevacizumab a été démontrée sur les deux critères de jugement principaux, survie sans progression (SSP) et survie globale (SG), et cela dans les 3 populations d'analyse en intention de traiter : population score CPS ≥ 1 , population globale et population score CPS ≥ 10 .

Dans la population d'AMM c'est-à-dire avec un score CPS ≥ 1 , la médiane de SSP a été de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab (IC95% : [9,7 ; 12,3]) et de 8,2 mois dans le groupe placebo (IC95% : [6,3 ; 8,5]), soit un **gain de 2,2 mois ; HR = 0,62 ; IC95% : [0,50 ; 0,77]**. Il est à noter un effet retardé

du pembrolizumab sur les 2 premiers mois avec des courbes quasi-superposées, et une séparation à partir du 3^{ème} mois qui est maintenu lors du suivi allant jusqu'à 26 mois.

Dans la population d'AMM c'est-à-dire avec un score CPS ≥ 1 , la médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe pembrolizumab, et était de 16,3 mois dans le groupe placebo (IC95% : [14,5 ; 19,4]) ; HR = 0,64 (IC95% : [0,50 ; 0,81]).

La qualité de vie a fait partie des critères exploratoires sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples. Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur ce critère.

→ Tolérance

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ($\geq 30\%$ des patientes) dans les 2 groupes de traitement étaient l'anémie (61,2% et 53,4%), l'alopécie (56,4% et 57,9%) et les nausées (39,7% et 43,7%).

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été respectivement de 81,8 % et de 75,1 %, et celle des EI grave de 49,8 % et de 42,4 %.

L'incidence des EI ayant conduit à un arrêt d'un des traitements de l'étude a été de 37,5% dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie \pm bevacizumab et de 26,5% dans le groupe chimiothérapie \pm bevacizumab. L'arrêt de l'ensemble des traitements a concerné respectivement 5,9 % et 4,9 % des patientes.

Parmi les 14 décès du groupe pembrolizumab + chimiothérapie \pm bevacizumab, 2 (0,7 %) étaient considérés comme liés au traitement (perforation intestinale et encéphalite auto-immune). Parmi les 14 décès du groupe placebo + chimiothérapie \pm bevacizumab, 4 (1,3 %) étaient considérés comme liés au traitement (pneumopathie infectieuse, embolie, perforation du gros intestin et fistule du tractus génital féminin).

→ Discussion

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

- de multiples amendements au protocole réalisés a posteriori, en cours d'étude, ayant apporté des changements substantiels au plan statistique initial (calendrier et déclenchement des analyses intermédiaires, ordre d'analyse des populations) incitant à la précaution dans l'interprétation des résultats ;
- un effet retardé du pembrolizumab avec une superposition des courbes avant 3 mois concernant la survie sans progression ;
- la posologie du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-826 a été de 200 mg toutes les 3 semaines (jusqu'à 35 cycles). L'autre posologie validée par l'AMM de 400 mg toutes les 6 semaines n'a pas été évaluée cliniquement dans cette étude ;
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire sans contrôle du risque alpha) et l'absence d'impact documenté sur le parcours de soins des patientes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbi-mortalité.

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

7.5 Programme d'études

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

Sans objet.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du poumon non à petites cellules adjuvant		
A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) KEYNOTE-091		En cours d'évaluation par l'EMA

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La classification FIGO (fédération internationale de gynécologie-obstétrique) classe les cancers du col de l'utérus en 4 stades, allant du cancer localisé (stade I) au cancer étendu (stade IV), et des sous-classifications alphabétiques selon la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, du vagin, de la vessie et la présence de métastases⁵.

La prise en charge thérapeutique est fonction du stade de la maladie, de l'état général de la patiente, des comorbidités associées et des facteurs pronostiques.

Au stade localisé ou localement avancé, les traitements à visée curative sont la chirurgie ainsi que la radiothérapie. Une radiochimiothérapie est envisagée en traitement adjuvant chez des patientes ayant des facteurs de risque importants (comme une marge chirurgicale étroite ou un envahissement ganglionnaire)⁵.

Selon les sources bibliographiques⁶, entre 15 et 61 % des patientes présenteront une maladie persistante (c'est-à-dire qui n'a pas répondu aux traitements précédents) ou en rechute dans les 2 ans suivants un premier traitement, le risque augmentant avec le stade de la maladie. Le pronostic de ces patientes est sombre, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 %⁷.

Au stade de cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, la prise en charge est fondée sur la chimiothérapie palliative où l'objectif est le soulagement des symptômes ainsi que l'amélioration de la qualité de vie. **Le traitement recommandé en première ligne par l'ESMO *European Society for Medical Oncology* (2017) et le NCCN *National Comprehensive Cancer Network* (2022) est l'association cisplatine (ou carboplatine en cas de fonction rénale altérée), paclitaxel et bevacizumab^{5,8}.**

L'utilisation du topotécan (HYCAMTIN) à la place du sel de platine est envisagée lorsque le patient n'est pas éligible à la cisplatine ou la carboplatine (recommandation 2A du NCCN).

Dans son avis du 6 juillet 2016⁹, la Commission a octroyé à AVASTIN (bevacizumab) un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas d'inéligibilité au sel de platine) sur la base d'une étude de phase III randomisée à 4 bras ayant montré un gain en survie globale de 3,9 mois (médiane de 16,8 mois versus 12,9 mois).

Les recommandations du NCCN de 2022 ont intégré le pembrolizumab en 1^{ère} ligne de traitement des cancers du col de l'utérus persistant, récidivant et métastatique lorsqu'un CPS supérieur ou égal à 1 était retrouvé, en association à la bi ou trithérapie à base de sel de platine, paclitaxel ± bevacizumab.

Place de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans la stratégie thérapeutique :

KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est un traitement de première ligne du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le cancer du col de l'utérus est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents)
- KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de 1^{ère} ligne dans le cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1

→ 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,
- 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) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 les indications/dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et chimiothérapie (sel de platine, paclitaxel) ± bevacizumab par rapport à la chimiothérapie seule, notamment en termes de :
 - survie sans progression (gain de 2,2 mois ; HR = 0,62 ; IC95% : [0,50 ; 0,77])
 - survie globale avec une médiane non atteinte dans le groupe pembrolizumab versus 16,3 mois (HR = 0,64 ([0,50 ; 0,81])).
- Un profil de tolérance déjà connu du KEYTRUDA (pembrolizumab) avec des incidences d'EI proches entre les deux groupes de traitement ;

Et malgré l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.

9.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, dans cette extension d'indication correspond aux patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.

L'incidence du cancer de col de l'utérus en France est estimée à 3 000 cas par an². Environ la moitié (52,3%) des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus est diagnostiquée à un stade précoce de la maladie (stade I) ; les tumeurs du col de l'utérus aux stades II et III représentent respectivement 28,2% et 12,1% des cas, et celles au stade IV (IVA et IVB) comptent pour 7,4% des cas¹⁰.

Le taux de récurrence est de l'ordre de 10 à 15% pour le stade I, environ 25% pour le stade II, environ 2/3 pour le stade III et la totalité du stade IVA⁹. Ainsi, la sous-population de patientes avec une maladie persistante/en rechute peut être estimée à 711 patientes par an.

La sous-population de patientes diagnostiquées d'emblée avec un cancer du col de l'utérus métastatique (IVB) est estimée à 3,5%, ce qui correspond à une estimation de 105 patientes.

Sur la base de l'étude de phase III KEYNOTE-826, 88,8 % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique présenteraient un score CPS ≥ 1.

Ainsi, la population de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique est estimée à environ 720 patientes par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

¹⁰ HAS. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. Juillet 2010

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 mai 2022. Date d'examen : 31 août 2022 Date d'adoption : 14 septembre 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (IMAGYN et Patients en réseau)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 mL (CIP : 34009 550 243 1 6)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</p> <p>27/01/2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>02/05/2017 modifiée le 09/03/2021 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue ou après au moins deux lignes de traitements antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.</p> <p>24/08/2017 : EI 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.</p> <p>24/08/2017 modifiée le 06/07/2018 : EI 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 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>04/09/2018 : EI en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 5 juin 2019).</p> <p>12/12/2018 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.</p> <p>11/03/2019 : EI en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.</p> <p>26/08/2019 : EI en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>14/11/2019 : EI 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 (CETEC) métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.</p> <p>21/01/2021 : EI 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).</p>

	<p>24/06/2021 : EI en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique (JOG), HER-2 négatif, localement avancé non résécable ou métastatique.</p> <p>19/10/2021 : EI en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.</p> <p>15/11/2021 : EI en association au lenvatinib, 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.</p> <p>15/11/2021 : EI en association au lenvatinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>24/01/2022 : EI en monothérapie KEYTRUDA dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.</p> <p>25/04/2022 : EI en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.</p> <p>25/04/2022 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association ; - 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 ; - cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur. <p>PGR européen</p>
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang (PRS)</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
<p>Code ATC</p>	<p>L01XC18 pembrolizumab</p>

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