

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

pembrolizumab

## KEYTRUDA 25 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

- Cancer de l'endomètre
- Adulte
- Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans l'indication : « En association au carboplatine et au paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique ».**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Dans l'indication susmentionnée, KEYTRUDA (pembrolizumab), en association avec le carboplatine et le paclitaxel est un traitement de première ligne pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant.</p> <p>Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, KEYTRUDA (pembrolizumab), à JEMPERLI (dostarlimab), à l'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib), ainsi qu'à IMFINZI (durvalumab).</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III NRG-GY018/ KEYNOTE-868 du pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par pembrolizumab, en termes de survie sans progression radiologique avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• chez les patientes dMMR (analyse intermédiaire prévue au protocole) : HR = 0,34 ; IC95% [0,22 ; 0,53], p &lt; 0,0001). La médiane de la SSP n'a pas été atteinte dans le groupe traité par pembrolizumab + chimiothérapie, tandis qu'elle était de 8,3 mois (IC95% [6,5 ; 12,3]) dans le groupe placebo + chimiothérapie.</li> <li>• chez les patientes pMMR (analyse intermédiaire prévue au protocole) : HR = 0,57, (IC95 % = [0,44 ; 0,74], p &lt; 0,0001). La médiane de survie sans</li> </ul> </li> </ul>

progression a été de 13,1 mois (IC95% [10,6 ; 19,5]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 8,7 mois (IC95% [8,4 ; 11,0]) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

et ce malgré :

- l’absence d’analyse de la survie globale avec gestion du risque alpha spécifiquement prévue dans le protocole pour les patientes dMMR et pMMR dans l’étude NRG-GY018/ KEYNOTE-868 (critère exploratoire) ;
- un surcroît de toxicité ayant porté notamment :
  - chez les patientes dMMR : sur les EI de grades  $\geq 3$  avec 61,7 % dans le groupe pembrolizumab et 47,6 % dans le groupe placebo, les EI graves (36,4 % et 21,0 %) ;
  - chez les patientes pMMR : sur les EI de grades  $\geq 3$  avec 57,8 % dans le groupe pembrolizumab et 45,6 % dans le groupe placebo, les EI graves (33,8 % et 18,8 %) ;
- l’absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),


**la Commission considère que KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d’induction, suivi par un traitement d’entretien par KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab) en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l’association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d’un cancer de l’endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant.**

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée entre 2 733 et 4 294 patientes.
<b>Recommandations particulières et demande de données complémentaires</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude KEYNOTE-868/NRG-GY018	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues du Résumé des caractéristiques produits (RCP)	18
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	19
3.3.3 Données issues des rapports périodiques de sécurité (PSUR)	19
3.4 Synthèse des données d'utilisation	19
3.5 Modification du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>21</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique »
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées</b>	pembrolizumab (L01FF02) <b>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6) – 2 flacons en verre de 4 ml (CIP : 34009 551 048 6 5)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	MSD France
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 17 juillet 2015 Date des rectificatifs et teneur : – 21 octobre 2024 (extension d'indication) PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement (SPT)
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	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. L'administration de pembrolizumab doit se poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués.
<b>Mécanisme d'action</b>	Le pembrolizumab est un AcM humanisé d'isotype IgG4 qui se lie aux récepteurs PD 1 et bloque la liaison à ses ligands (PD-L1 et PD-L2).
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : KEYTRUDA (pembrolizumab) est pris en charge en Allemagne, des demandes sont en cours d'évaluation dans les autres pays. – Pour les Etats-Unis : KEYTRUDA (pembrolizumab) a été autorisé dans une indication superposable à l'indication concernée par cette demande.
<b>Autres indications de l'AMM</b>	Pour rappel, KEYTRUDA (pembrolizumab) est également indiqué dans le traitement du mélanome, du Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), du Lymphome de Hodgkin classique (LHc), du carcinome urothélial, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC), du carcinome à

	cellules rénales (CCR), du cancer de l'œsophage, du cancer du sein triple négatif (CSTN), du cancer de l'endomètre (CE), du cancer du col de l'utérus, de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG), du carcinome des voies biliaires, Mésothéliome pleural malin (MPM) ainsi que dans le traitement de cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 9 juillet 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 16 juillet 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'association IMAGYN)</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le cancer de l'endomètre est la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans<sup>1</sup>. Parmi les principaux signes d'appel, on note les douleurs pelviennes et les saignements vaginaux. Le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, est défini respectivement comme une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou avancée au-delà de l'endomètre, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale.

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

Les taux de survie à 5 ans varient de 74 % – 91 % aux stades FIGO<sup>2</sup> I/II à 20 % – 26 % au stade FIGO IV. On estime qu'environ 25 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV)<sup>3</sup>. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentent de multiples symptômes cliniques tels que la douleur, la fatigue, des hémorragies utérines post-ménopausiques et des métrorragies qui peuvent avoir un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle. Comme pour d'autres localisations tumorales, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être ainsi impactée durablement<sup>4</sup>. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

#### Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2022 le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) représenterait 9 760 nouveaux cas et 2 841 décès<sup>5</sup>. Il survient majoritairement chez les femmes ménopausées. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans<sup>6</sup>. Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment

<sup>1</sup> InCa – Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

<sup>2</sup> Federation of Gynecology and Obstetrics

<sup>3</sup> Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):107-112

<sup>4</sup> INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/la-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-rapport>

<sup>5</sup> World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO) – Disponible en ligne : <https://gco.iarc.fr>

la prise d'œstrogènes, un âge avancé, l'obésité, le diabète, l'utilisation de tamoxifène et un syndrome de Lynch<sup>6</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Jusqu'à récemment, la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel, sans immunothérapie, constituait le traitement de référence selon les recommandations en vigueur. Toutefois, de nouvelles recommandations francophones pour la pratique clinique de Saint-Paul de Vence, publiées en mars 2025, ont actualisé la stratégie thérapeutique de première ligne dans le cancer de l'endomètre métastatique ou en rechute. Par rapport aux recommandations de 2023, ces mises à jour tiennent notamment compte de la disponibilité du dostarlimab (JEMPERLI) en accès précoce. La chimiothérapie seule demeure néanmoins une option, en fonction du profil du patient et de la maladie.

Selon les recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2025 :

En 1ère ligne avancée ou en rechute :

- Si pas de chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine ou en cas de récurrence métastatique survenant plus de 12 mois suivant ce traitement, l'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées (maladie peu évolutive et carcinome endométrioïde bas grade RH+). Dans les autres cas, la combinaison carboplatine/paclitaxel + dostarlimab est proposée selon le statut MMR :
  - en cas de statut dMMR : dostarlimab systématique ;
  - en cas de statut pMMR : dostarlimab à privilégier en cas de maladie cliniquement agressive ou contre-indication au lenvatinib en 2ème ligne.
- En cas de récurrence métastatique survenant de 6 à 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel ± dostarlimab selon le statut MMR, ou l'association lenvatinib/pembrolizumab peuvent être envisagées.
- En cas de récurrence métastatique survenant dans les 6 mois suivant une chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, le traitement peut reposer sur l'association lenvatinib/pembrolizumab.

En 2ème ligne, le choix dépend de la prise d'une immunothérapie en première ligne :

- En cas de traitement de 1ère ligne par chimiothérapie seule, la combinaison pembrolizumab et lenvatinib est recommandée. La chimiothérapie à base de sels de platine si statut pMMR et intervalle libre long ainsi que l'hormonothérapie si maladie lentement évolutive et RH+ sont des options.
- Dans les autres cas, le traitement de référence reste une chimiothérapie en fonction de l'intervalle libre, sans réel consensus sur le délai.

Dans les recommandations américaines du NCCN 2025<sup>7</sup>, il existe plus d'options de traitements adjuvants systémiques dans la prise en charge du cancer de l'endomètre par rapport aux traitements préconisés dans les recommandations françaises et européennes.

Il est à noter que JEMPERLI (dostarlimab) en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) est

<sup>6</sup> Passarelo K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr;35(2):157-165

<sup>7</sup> Abu-Rustum, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Uterine Neoplasms - version 2.2025. National Comprehensive Cancer Network, 2025.

disponible dans le cadre du dispositif d'accès précoce depuis le 27 septembre 2023<sup>8,9</sup> dans le traitement du CE avancé/métastatique ou récurrent avec un statut tumoral dMMR/MSI-H, pMMR/MSS ou pour lesquels le statut au regard de cette déficience n'est pas connu.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

La chimiothérapie et l'hormonothérapie ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée ; cependant la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel a été reconnue comme l'un des traitement de référence dans les recommandations en vigueur, sur la base d'études de phase III comparatives<sup>10</sup>.

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Population dMMR (±MSI-H)</b>				
<b>Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1</b>				
JEMPERLI (dostarlimab) GlaxoSmithKline	« JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique »	18/12/2024	Important (pas d'ISP)	(ASMR III) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, avec un statut tumoral dMMR/ MSI-H.
IMFINZI (durvalumab) AstraZeneca	« IMFINZI, en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi par IMFINZI en monothérapie, est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent avec déficience du système MMR (dMMR). »	15/01/2025	Important (pas d'ISP)	(ASMR IV) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récurrent, avec un statut tumoral dMMR.
<b>Population pMMR (±MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu</b>				
<b>Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1 et inhibiteurs de PARP</b>				
IMFINZI (durvalumab) + LYNPARZA (olaparib) AstraZeneca	« IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de	15/01/2025	Important (pas d'ISP)	(ASMR IV) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé. nouvellement diagnostiqué ou récurrent, avec un statut tumoral pMMR.

<sup>8</sup>HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce post-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population dMMR/ MSI-H.

<sup>9</sup> HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population pMMR/ MSS.

<sup>10</sup> David S. Miller, Virginia L. Filiaci, Robert S. Mannel, et al. .Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) . J Clin Oncol. 2020 Nov 20; 38(33): 3841-3850.

l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR). »

« LYNPARZA est indiqué en association au durvalumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel. »

Il est à noter qu'à la date du présent avis, l'AMM de JEMPERLI (dostarlimab) porte désormais sur l'indication suivante : « JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. », et est en cours d'évaluation par la Commission.

L'association IMFINZI (durvalumab) + LYNPARZA (olaparib), IMFINZI (durvalumab), ainsi que JEMPERLI (dostarlimab) n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude KEYNOTE-868/NRG-GY018 de KEYTRUDA (pembrolizumab), compte tenu d'un développement concomitant.

#### ➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste, néanmoins, un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) repose sur les résultats d'une étude académique conduite par le groupe coopérateur National Cancer Institute. Il s'agit d'une étude de phase III (étude KEYNOTE-868/NRG-GY018; n° NCT03914612) réalisée à partir de deux cohortes distinctes (statut tumoral pMMR et dMMR) afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel par rapport à la chimiothérapie seule en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien en monothérapie.

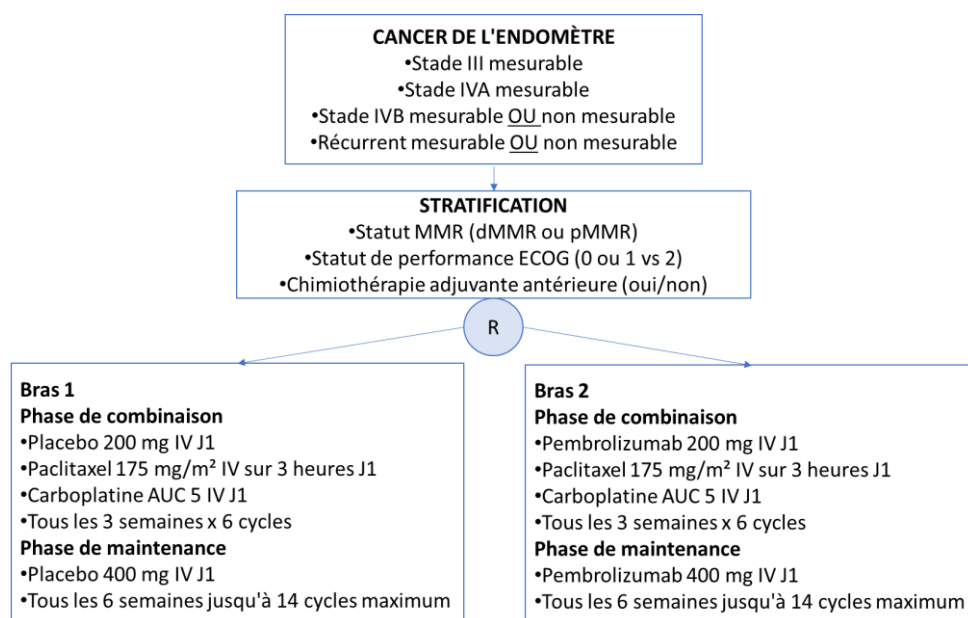
## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude KEYNOTE-868/NRG-GY018

#### Objectif et schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du traitement par le pembrolizumab associé au carboplatine-paclitaxel suivi du pembrolizumab en traitement d'entretien par rapport au placebo associé au carboplatine-paclitaxel suivi de placebo en traitement d'entretien en termes de survie sans progression (SSP) chez 810 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IVA mesurable) ou stade IVB ou récidivant. L'étude a compris deux cohortes indépendantes (patientes avec un statut tumoral dMMR ou pMMR).

L'étude a débuté le 12/08/2019 (1ère patiente incluse) et les dernières patientes ont été incluses le 20/12/2022 (statut tumoral pMMR) et le 17/08/2022 (statut tumoral dMMR).



AUC = Aire sous la courbe ; dMMR = Déficience de réparation des mésappariements des bases ; ECOG PS = Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; IV = Intraveineux ; MMR = Protéines de réparation des mésappariements (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ; pMMR = Réparation des mésappariements efficace

Figure 1 : Schéma de l'étude KEYNOTE-868/NRG-GY018

#### Traitements reçus

Les patientes ont été randomisées selon un ratio d'allocation 1 : 1 pour recevoir :

##### ➔ Groupe expérimental (en IV) :

- pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines pendant 6 cycles en association au carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 6 cycles ;
- puis pembrolizumab toutes les 6 semaines à partir du cycle 7 jusqu'à 14 cycles maximum.

##### ➔ Groupe contrôle (en IV) :

- placebo toutes les 3 semaines pendant 6 cycles en association au carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 6 cycles ;
- puis placebo toutes les 6 semaines à partir du cycle 7 jusqu'à 14 cycles maximum.

Les traitements devaient être poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, la décision de l'investigateur, ou le retrait du consentement du patient, le non-respect du traitement ou des procédures de l'essai ou l'achèvement des 2 ans de traitement de l'étude. Le switch d'un groupe de traitement à l'autre pendant la participation à l'étude n'a pas été autorisé. Aucune réduction de dose du pembrolizumab n'était autorisée.

La randomisation a été stratifiée selon :

- la présence d'un déficit de réparation des mésappariements de l'ADN (oui versus non) ;
- l'échelle de performance ECOG (0 ou 1 versus 2) ;
- avoir reçu une chimiothérapie antérieure (oui versus non).

### Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été :

- **la survie sans progression (SSP)<sup>11</sup> de manière indépendante chez les patientes avec un statut tumoral dMMR et pMMR en population ITT (*Intention de traiter*). La SSP a été évaluée par l'investigateur, en aveugle, à partir des critères RECIST v.1.1.**

**En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement notamment la survie globale sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans le présent avis.**

### Analyses statistiques

- une première analyse intermédiaire, dite de futilité (exploratoire), de la SSP a été planifiée lorsqu'environ 196 événements de SSP (population pMMR) et 84 événements de SSP (population dMMR) étaient survenus ;
- une analyse finale de la SSP a été planifiée environ 60 mois après la première randomisation lorsqu'environ 394 événements de SSP (population pMMR) et environ 82 mois après la première randomisation lorsqu'environ 168 événements de SSP (population dMMR) étaient survenus ;
- une analyse finale de la SG (exploratoire) a été planifiée de la SSP a été planifiée environ 60 mois après la première randomisation lorsqu'environ 364 événements de SSP (population pMMR) et environ 86 mois après la première randomisation lorsqu'environ 150 événements de SSP étaient survenus.

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

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

Un amendement (n°11 en date du 30/09/2022) a introduit les changements et précisions suivants :

<sup>11</sup> La survie sans progression est définie comme le délai entre la date de randomisation et le premier des événements comprenant la progression de la maladie ou le décès toute cause en absence de progression de la maladie ou jusqu'à la date du dernier contact si ni la progression ni le décès ne sont survenus.

- l'analyse intermédiaire sera réalisée lors de la survenue d'au moins 50 % de l'information attendue pour l'analyse est observée pour les deux populations (dMMR et pMMR) avec, en cas d'analyse simultanée des deux populations, une analyse de la population dMMR réalisée avant l'analyse de la population pMMR ;
- l'évaluation des deux populations (dMMR et pMMR) sera faite séparément et indépendamment.

### Contrôle du risque alpha et stratégie d'analyse

La gestion de l'inflation du risque alpha sur la SSP utilisait la méthode graphique de Maurer et Bretz pour contrôler la multiplicité des hypothèses. Un amendement (n°10 réalisé en date du 19/05/2022) a introduit la possibilité de transférer la totalité de l'alpha (un total de 0,0125) d'un groupe à l'autre (pMMR vs dMMR) si l'hypothèse nulle pour un groupe est rejetée avant que l'autre groupe ne soit testée.

Aucune mesure de contrôle du risque alpha global à 2,5 % (unilatéral) n'a été planifiée au protocole sur les autres critères. De ce fait les résultats issus de ces analyses ont un caractère exploratoire.

### Population de l'étude

Un total de 810 patientes, a été randomisé avec :

- dans la **population pMMR** (n = 588 ; **72,6 %**) ; 294 patientes dans le groupe pembrolizumab + carboplatine-paclitaxel et 294 patientes dans le groupe placebo + carboplatine-paclitaxel ;
- dans la **population dMMR** (n = 222 ; **27,4 %**) : 110 patientes dans le groupe pembrolizumab + carboplatine-paclitaxel et 112 patientes dans le groupe placebo + carboplatine-paclitaxel.

Aucune patiente pour laquelle le statut au regard de cette déficience n'était pas connu n'a été incluse (critère d'inclusion). Toutes les patientes randomisées ont été incluses dans l'analyse de la population ITT.

### Population pMMR

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

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 66 ans (min – max : 29 – 94 ans) avec 54,1 % des patientes avec un âge ≥ 65 ans dans les différents groupes. Toutes les patientes avaient un score ECOG 0 (67,2 %), 1 (29,8 %), ou 2 (3,1 %). Près d'un tiers des patientes avait un stade FIGO IV au diagnostic initial (39,4 %) puis un stade FIGO III (17,5 %) et un stade FIGO I (34,8 %). Les types de cancer de l'endomètre les plus fréquents étaient le carcinome endométrioïdes (51,9 %), l'adénocarcinome séreux (26,4 %). Le CE était nouvellement diagnostiqué pour 43,2 % des patientes et récidivant pour 56,3 % d'entre elles. Il est à noter que 41,2 % des patientes avaient reçu une radiothérapie pelvienne externe antérieure, 25,5 % des patientes avaient reçu un traitement systémique anticancéreux (randomisation) et 4,4 % avaient reçu un traitement hormonal.

### Population dMMR

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

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était d'environ 66 ans avec environ 55,5 % des patientes avec un âge ≥ 65 ans dans les deux groupes. Toutes les patientes avaient un score ECOG 0 (environ 64,0 %), 1 (environ 33,4 %), ou 2 (environ 2,7 %). Près d'un tiers des patientes avait un stade FIGO IV au diagnostic initial (29,3 %) puis un stade FIGO III (13,2 %) et un stade FIGO I (45,5 %). Les types

de cancer de l'endomètre les plus fréquents étaient le carcinome endométrioïdes (81,1 %), l'adénocarcinome séreux (2,3 %) et le carcinosarcome (10,8 %). Il est à noter que 43,2 % des patientes avaient reçu une radiothérapie pelvienne externe antérieure et 5,4 % des patientes avaient reçu un traitement systémique anticancéreux. Les traitements systémiques anticancéreux antérieurs les plus fréquemment reçu étaient l'association paclitaxel-carboplatine pour 15,2 % des patientes, le carboplatine pour 2,8 % des patientes, le cisplatine pour 2,6 % des patientes et le paclitaxel pour 2,2 % des patientes.

## Résultats sur les critères de jugement principaux

### Population dMMR

Les résultats de survie sans progression dans les populations dMMR sont issus de l'analyse intermédiaire sur ces critères en date du 16/12/2022. Elle a eu lieu lors de la survenue de 89 événements sur les 84 attendus dans la population dMMR après un suivi médian de 13,3 mois (min : 0,6 ; max : 39,4) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 13,7 mois (min : 1,0 ; max : 38,0) dans le groupe placebo + chimiothérapie. Le seuil de p ajusté prédéfini pour l'analyse de la SSP a été de 0,002074 dans la population dMMR.

Le pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par pembrolizumab a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine, suivi par pembrolizumab en monothérapie sur la survie sans progression avec :

- chez les patientes avec un statut tumoral dMMR : HR = 0,34 (IC<sub>95</sub> % = [0,22 ; 0,53] ; p < 0,0001 et une médiane de SSP : non atteinte [30,7 ; NA] versus 8,3 mois [6,5 ; 12,3]).

La SSP estimée à :

- 24 mois a été de 65,2 % dans le groupe pembrolizumab et de 27,4 % dans le groupe chimiothérapie ;
- 30 mois a été de 65,2 % dans le groupe pembrolizumab et de 20,6 % dans le groupe chimiothérapie.

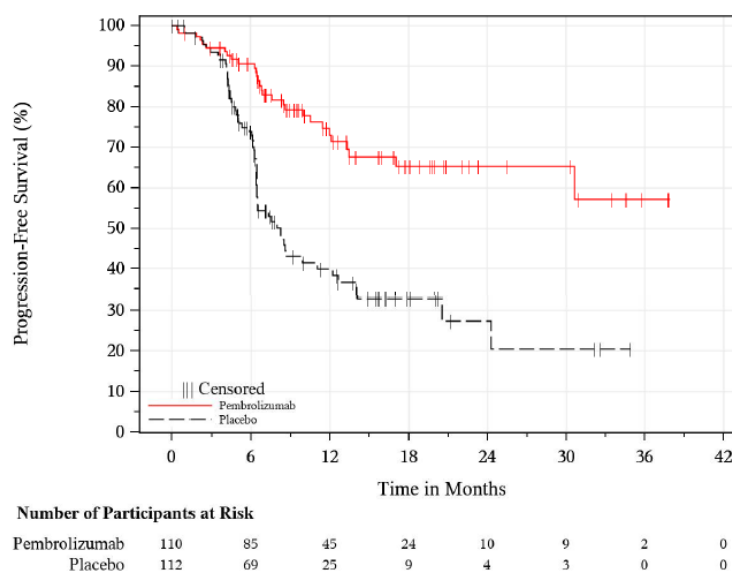


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression à la date de point du 16 décembre 2022 (population dMMR – N = 222)

## Population pMMR

Les résultats de survie sans progression dans les populations pMMR sont issus de l'analyse intermédiaire sur ces critères en date du 06/12/2022. Elle a eu lieu lors de la survenue de 233 événements sur les 196 attendus dans la population pMMR et après un suivi médian de 8,8 mois (min : 0,1 ; max : 37,0) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 8,4 mois (min : 0,1 ; max : 37,2). Le seuil de p ajusté prédéfini pour l'analyse de la SSP a été 0,001162 dans la population pMMR.

Le pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par pembrolizumab a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine sur la survie sans progression avec :

- chez les patientes avec un statut tumoral dMMR : HR = 0,57 (IC<sub>95</sub> % = [0,44 ; 0,74] ; p < 0,0001 et une médiane de SSP : 13,1 IC<sub>95</sub> % = [10,6 ; 19,5] versus 8,7 mois IC<sub>95</sub> % = [8,4 ; 11,0]).

La SSP estimée à :

- 24 mois a été de 38,3 % dans le groupe pembrolizumab et de 13,5 % dans le groupe chimiothérapie.
- 30 mois a été de 38,3 % dans le groupe pembrolizumab et de 10,1 % dans le groupe chimiothérapie.

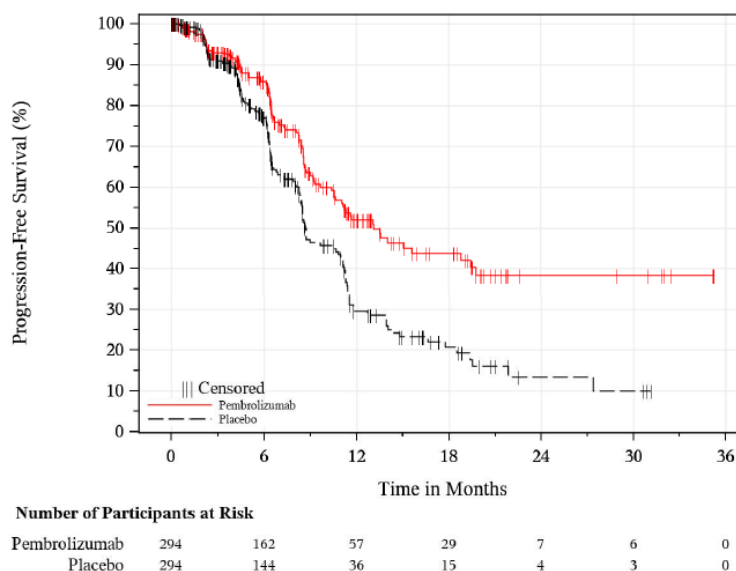


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression à la date de point du 6 décembre 2022 (population pMMR – N = 588)

Le tableau ci-après résume les données disponibles :

Tableau 2 : Résumé des principales données d'efficacité disponibles (étude KEYNOTE-868/NRG-GY018)

Critère de jugement/population	Population dMMR (n=222)		Population pMMR (n=588)	
	16/12/2022		06/12/2022	
	Groupe pembrolizumab (n=110)	Groupe contrôle (n=112)	Groupe pembrolizumab (n=294)	Groupe contrôle (n=294)

Survie sans progression				
n, (%) d'événements	29 (26,4)	60 (53,6)	95 (32,3)	138 (46,9)
Médiane de SSP [IC95%], mois	NA [30,7; NA]	8,3 [6,5 ; 12,3]	13,1 [10,6 ; 19,5]	8,7 [8,4 ; 11,0]
Hazard ratio [IC95 %] ; p	0,34 [0,22 ; 0,53] ; p <0,0001		0,57 [0,44 ; 0,74] ; p <0,0001	

dMMR, déficience du système de réparation des mésappariements des bases ; pMMR, absence de déficience du système de réparation des mésappariements des bases ; SSP, Survie sans progression.

### Résultats sur la SG (critère de jugement secondaire)

Les résultats issus d'une analyse descriptive sur la SG n'ont pas suggéré de différence entre les deux groupes :

- chez les patientes dMMR : HR = 0,55 ; IC95 % [0,25 ; 1,19] ;
- chez les patientes pMMR : HR = 0,79 ; IC95 % [0,53 ; 1,17].

### Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'étude étude KEYNOTE-868/NRG-GY018 dans des critères secondaires sans gestion du risque alpha à l'aide de 2 questionnaires : FACT-En TOI, PROMIS-fatigue. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### Essai clinique

La tolérance a été évaluée chez 547 patientes (sur les 588 incluses) du groupe pMMR et 212 patientes du groupe dMMR, ayant reçu au moins une dose de traitement.

Pour le groupe pMMR, le gel de base a eu lieu le 6 décembre 2022 et la durée médiane (min – max) de traitement a été de 265 jours (1 – 729 jours) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 126,5 jours (1 –651 jours) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Pour le groupe dMMR, le gel de base a eu lieu le 16 décembre 2022 et la durée médiane (min – max) de traitement a été de 234 jours (1 – 702 jours) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 162 jours (1 –636 jours) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Les événements indésirables (EI) qui ont été rapportés dans le cadre de l'étude KEYNOTE-868/NRG-GY018 sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Résumé des événements indésirables signalés dans l'étude

Patientes ayant présenté au moins un événement indésirable (EI), n (%)	pMMR (date de point : 06/12/2022)		dMMR (date de point : 16/12/2022)	
	Paclitaxel + Carboplatine + Pembrolizumab N=275	Paclitaxel + Carboplatine + placebo N=272	Paclitaxel + Carboplatine + Pembrolizumab N=107	Paclitaxel + Carboplatine + placebo N=105
Avec ≥ 1 EI	270 (98,2)	270 (99,3)	106 (99,1)	105 (100,0)
EI liés au traitement	260 (94,5)	259 (95,2)	105 (98,1)	99 (94,3)
EI avec toxicité de grades ≥ 3	159 (57,8)	124 (45,6)	66 (61,7)	50 (47,6)
EI liés au traitement de grades ≥ 3	121 (44,0)	86 (31,6)	51 (47,7)	34 (32,4)
EIG	93 (33,8)	51 (18,8)	39 (36,4)	22 (21,0)
EIG liés au traitement	55 (20,0)	28 (10,3)	27 (25,2)	15 (14,3)
Décès	5 (1,8)	2 (0,7)	1 (0,9)	2 (1,9)
Décès dus à un EI lié au traitement	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (1,0)

### Population dMMR :

#### Ensemble des événements indésirables

La totalité des patientes (100 %) a rapporté des événements indésirables (EI).

Les EI les plus fréquents étaient notamment (respectivement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et dans le groupe placebo + chimiothérapie).

Tableau 4 : Tableau résumant les événements indésirables les plus fréquents (avec une incidence ≥ 20%) dans au moins un groupe de traitement – (Population de tolérance dMMR ; Analyse en APaT) – Etude KEYNOTE-868/NRG-GY018

	dMMR (cut-off : 16/12/2022)	
	Paclitaxel + Carboplatine + Pembrolizumab N=107	Paclitaxel + Carboplatine + placebo N=105
<b>Patientes ayant présenté au moins un EI, n (%)</b>	<b>106 (99,1)</b>	<b>105 (100,0)</b>
Fatigue	76 (71,0)	58 (55,2)
Alopécie	63 (58,9)	64 (61,0)
Anémie	60 (56,1)	59 (56,2)
Nausée	56 (52,3)	46 (43,8)
Constipation	46 (43,0)	38 (36,2)
Diarrhée	45 (42,1)	35 (33,3)
Neuropathie périphérique	40 (37,4)	35 (33,3)
Neuropathie sensorielle périphérique	40 (37,4)	38 (36,2)
Arthralgie	36 (33,6)	39 (37,1)
Diminution du nombre de plaquettes	34 (31,8)	31 (29,5)
Diminution du nombre de globules blancs	33 (30,8)	41 (39,0)
Myalgie	29 (27,1)	19 (18,1)
Dyspnée	28 (26,2)	18 (17,1)

	dMMR (cut-off : 16/12/2022)	
	Paclitaxel + Carboplatine + Pembrolizumab N=107	Paclitaxel + Carboplatine + placebo N=105
Diminution de l'appétit	26 (24,3)	17 (16,2)
Etourdissement	24 (22,4)	17 (16,2)
Hyperglycémie	23 (21,5)	17 (16,2)
Diminution du nombre de neutrophiles	23 (21,5)	29 (27,6)
Eruption cutanée	23 (21,5)	5 (4,8)
Augmentation de la créatinine sanguine	22 (20,6)	9 (8,6)
Vomissements	22 (20,6)	9 (8,6)
Diminution du nombre de lymphocytes	20 (18,7)	22 (21,0)

### Evénements indésirables de grades $\geq 3$

La proportion de patientes ayant eu un EI de grades  $\geq 3$  a été de 61,7 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 47,6 % dans le groupe placebo + chimiothérapie. Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 5$  % dans l'un des deux groupes de traitement) ont été (respectivement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie) : l'anémie (18,7 % et 10,5 %), la diminution du nombre de neutrophiles (8,4 % et 14,3 %), la diminution du nombre de globules blancs (6,5 % et 11,4 %), l'hypertension (5,6 % et 6,7 %), la diminution du nombre de lymphocytes (5,6 % et 8,6 %), la syncope (5,6 % et 5,7 %) et la neutropénie (2,8 % et 5,7 %).

### Evénements indésirables graves

Des EI graves (EIG) ont été signalés chez 39 (36,4 %) des patientes du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et chez 22 (21,0 %) des patientes du groupe placebo + chimiothérapie. Les EIG les plus fréquemment rapportés ( $\geq 2$  % dans l'un des deux groupes de traitement) ont inclus : l'anémie (6,5 % et 3,8 %), les neutropénies fébriles (3,7 % et 1,0 %), l'embolie pulmonaire (3,7 % et 1,0 %), la diarrhée (2,8 % et 0), l'hypokaliémie (2,8 % et 1,0 %), la nausée (2,8 % et 1 %), l'insuffisance rénale aiguë (1,9 % et 2,9 %) ainsi que la diminution du nombre de neutrophiles (0,9 % et 4,8 %).

### Evénements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement

Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement ont été supérieurs dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie : 15,9 % patientes dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 5,7 % patientes dans le groupe placebo + chimiothérapie.

### Evénements d'intérêt

Les EI d'origine immunologique ont été rapportés respectivement par 37,4 % et 26,7 % des patientes du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et du groupe placebo + chimiothérapie. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % des patientes dans l'un des deux groupes de traitement) ont été la survenue d'une réaction liée à l'injection (15,9 % et 17,1 %), l'hypothyroïdie (12,1 % et 8,6 %), l'hyperthyroïdie (8,4 % et 1,9 %).

## Décès

Au total, les décès à la suite d'un EI ont concerné respectivement 0,9 % et 1,9 % des patientes du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et du groupe placebo + chimiothérapie ; tous ces décès sont survenus avant le gel de la base pour la première analyse intermédiaire. Parmi les 3 décès, un décès ayant eu lieu dans le groupe placebo + chimiothérapie est survenu à la suite d'un EI et a été considéré comme lié au traitement (choc septique). Les décès considérés comme non liés au traitement ont été : une détérioration de l'état général (dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie) et une hémorragie gastro-intestinale (dans le groupe placebo + chimiothérapie).

## Population pMMR :

### Ensemble des événements indésirables

Parmi les patientes incluses dans les groupes pembrolizumab + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie respectivement 98,2 % et 99,3 % ont rapporté des événements indésirables (EI).

Les EI les plus fréquents étaient notamment (incidence  $\geq 20$  %) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ou dans le groupe placebo + chimiothérapie sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Tableau résumant les événements indésirables les plus fréquents (avec une incidence  $\geq 20\%$ ) dans au moins un groupe de traitement – (Population de tolérance pMMR ; Analyse en APaT) – Etude KEYNOTE-868/NRG-GY018

	pMMR (cut-off : 06/12/2022)	
	Paclitaxel + Carboplatine + Pembrolizumab N=275	Paclitaxel + Carboplatine + placebo N=272
<b>Patientes ayant présenté au moins un EI, n (%)</b>	<b>270 (98,2)</b>	<b>270 (99,3)</b>
Fatigue	181 (65,8)	168 (61,8)
Anémie	152 (55,3)	146 (53,7)
Alopécie	144 (52,4)	149 (54,8)
Constipation	129 (46,9)	116 (42,6)
Nausée	127 (46,2)	119 (43,8)
Diarrhée	103 (37,5)	94 (34,6)
Neuropathie sensorielle périphérique	98 (35,6)	107 (39,3)
Diminution du nombre de globules blancs	86 (31,3)	85 (31,3)
Neuropathie périphérique	82 (29,8)	73 (26,8)
Diminution du nombre de plaquettes	79 (28,7)	58 (21,3)
Arthralgie	78 (28,4)	94 (34,6)
Diminution du nombre de neutrophiles	76 (27,6)	71 (26,1)
Diminution du nombre de lymphocytes	60 (21,8)	49 (18,0)
Dyspnée	59 (21,5)	47 (17,3)
Hyperglycémie	59 (21,5)	50 (18,4)
Diminution de l'appétit	56 (20,4)	64 (23,5)

### Événements indésirables de grades $\geq 3$

La proportion de patientes ayant eu un EI de grades  $\geq 3$  a été de 57,8 % dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 45,6 % dans le groupe placebo + chimiothérapie. Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 5$  % dans l'un des deux groupes de traitement) ont été (respectivement dans le groupe dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie) : la diminution du nombre de neutrophiles (15,3 % et 12,5 %), l'anémie (14,2 % et 9,9 %), la diminution du nombre de globules blancs (9,5 % et 6,3 %), la diminution du nombre de lymphocytes (6,2 % et 2,9 %).

### Événements indésirables graves

Des EI graves (EIG) ont été signalés chez 93 (33,8 %) des patientes du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et chez 51 (18,8 %) des patientes du groupe placebo + chimiothérapie. Les EIG les plus fréquemment rapportés ( $\geq 2$  % dans l'un des deux groupes de traitement) ont inclus : l'anémie (3,3 % et 3,3 %), les neutropénie fébrile (2,5 % et 1,5 %), la diminution du nombre de neutrophiles (2,2 % et 0,7 %), la diminution du nombre de globules blancs (2,5 % et 0,7 %), la septicémie (2,2 % et 1,5 %), l'infection urinaire (2,2 % et 1,8 %) et l'embolie pulmonaire (1,1 % et 2,6 %).

### Événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement

Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement ont été supérieurs dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie : 13,1 % patientes dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 6,3 % patientes dans le groupe placebo + chimiothérapie.

### Événements d'intérêt

Les EI d'origine immunologique ont été rapportés respectivement par 35,3 % et 25,0 % des patientes du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et du groupe placebo + chimiothérapie. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % des patientes dans l'un des deux groupes de traitement) ont été la survenue d'une réaction liée à l'injection (18,2 % et 17,6 %), l'hypothyroïdie (12,4 % et 1,8 %), l'hyperthyroïdie (5,8 % et 2,9 %).

### Décès

Au total, les décès à la suite d'un EI ont concerné respectivement 1,8 % et 0,7 % des patientes du groupe pembrolizumab + chimiothérapie et du groupe placebo + chimiothérapie ; tous ces décès sont survenus avant le gel de la base pour la première analyse intermédiaire. Parmi ces sept décès, deux survenu à la suite d'un EI ont été considérés comme liés au traitement (un décès dans chaque groupe : un arrêt cardiaque et une septicémie).

#### 3.3.1 Données issues du Résumé des caractéristiques produits (RCP)

Selon le RCP les effets indésirables associés le plus fréquemment à pembrolizumab étaient d'origine immunologique.

La sécurité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie ou à une RCT a été évaluée dans des études cliniques chez 6 093 patients dans différents types de tumeurs recevant 200 mg, 2 mg/kg de poids corporel ou 10 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie (53 %), nausées (52 %), diarrhées (36 %), fatigue (35 %), constipation (32 %), vomissements (28 %), diminution du nombre

de neutrophiles (28 %) et diminution de l'appétit (27 %). Les incidences des effets indésirables de Grades 3-5 chez les patients avec un CBNPC étaient de 69 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 61 % pour la chimiothérapie seule, chez les patients avec un CETEC étaient de 85 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 84 % pour la chimiothérapie avec cétuximab, chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage étaient de 86 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 83 % pour la chimiothérapie seule, chez les patients atteints d'un CSTN étaient de 80 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 77 % pour la chimiothérapie seule, chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus étaient de 77 % pour le traitement par pembrolizumab en association (chimiothérapie avec ou sans bevacizumab ou en association à une RCT) et de 71 % pour la chimiothérapie avec ou sans bevacizumab ou la RCT seule, chez les patients atteints d'un cancer gastrique étaient de 74 % pour le traitement par pembrolizumab en association (chimiothérapie avec ou sans trastuzumab) et de 68 % pour la chimiothérapie avec ou sans trastuzumab, chez les patients atteints d'un carcinome des voies biliaires étaient de 85 % pour le traitement par pembrolizumab en association et 84 % pour la chimiothérapie seule, et chez les patientes atteintes d'un CE étaient de 59 % pour le traitement par pembrolizumab en association et 46 % pour la chimiothérapie seule.

### 3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques importants du PGR (v 44.0) de KEYTRUDA (pembrolizumab) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Effets indésirables à médiation immunitaire
<b>Risques importants potentiels</b>	En hématologie : augmentation du risque de complications sévères après greffe de cellules souches allogénique chez des patients ayant reçu préalablement du pembrolizumab Réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) après administration de pembrolizumab chez des patients ayant un antécédent de greffe de cellules souches allogénique
<b>Informations manquantes</b>	Aucune

### 3.3.3 Données issues des rapports périodiques de sécurité (PSUR)

Le laboratoire a fourni le dernier rapport actualisé de pharmacovigilance couvrant la période du 04 septembre 2022 au 03 septembre 2023. Depuis le début de la commercialisation et à la date du 03 septembre 2023 (date de fin de la période de référence couverte par le dernier PSUR) approximativement 67 086 sujets ont été traités par pembrolizumab dans le cadre du programme de développement clinique et l'exposition a été estimée à 1 146 866 patient-années de traitement par pembrolizumab dans le cadre de la commercialisation.

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

## 3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.6 Programme d'études

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

#### → Dans l'indication évaluée

Sans objet.

#### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours notamment dans le traitement du : « cancer du mésothéliome pleurale avancé » et le « cancer de Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) ».

## 4. Discussion

Au total, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude comparative en double aveugle (NRG-GY018) conduite chez 810 patientes atteintes de cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) nouvellement diagnostiqué ou récidivant (222 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR et 588 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre pMMR) , lors de la première analyse intermédiaire qui a constitué l'analyse finale de la SSP, en termes de :

- survie sans progression dans la population dMMR (analyse intermédiaire prévue au protocole) : HR = 0,34 ; IC95% [0,22 ; 0,53],  $p < 0,0001$ ). La médiane de la SSP n'a pas été atteinte dans le groupe traité par pembrolizumab + chimiothérapie, tandis qu'elle était de 8,3 mois (IC95% [6,5 ; 12,3]) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Une différence absolue de 37,8 points sur la SSP estimée à 24 mois dans la population dMMR (SSP estimée à 24 mois = 65,2 % dans le groupe pembrolizumab et de 27,4 % dans le groupe chimiothérapie seule) et une différence absolue de 44,6 points sur la SSP estimée à 30 mois (SSP estimée à 30 mois = 65,2 % dans le groupe pembrolizumab et de 20,6 % dans le groupe chimiothérapie seule).

- survie sans progression dans la population pMMR (analyse intermédiaire prévue au protocole) : HR = 0,57, (IC95 % = [0,44 ; 0,74],  $p < 0,0001$ ). La médiane de survie sans progression a été de 13,1 mois (IC95% [10,6 ; 19,5]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 8,7 mois (IC95% [8,4 ; 11,0]) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Une différence absolue de 24,8 points sur la SSP estimée à 24 mois dans la population pMMR (SSP estimée à 24 mois = 38,3 % dans le groupe pembrolizumab et de 52,0 % dans le groupe chimiothérapie seule) et une différence absolue de 28,2 points sur la SSP estimée à 30 mois (SSP estimée à 30 mois = 38,3 % dans le groupe pembrolizumab et de 10,1 % dans le groupe chimiothérapie seule).

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence d'analyse robuste sur la survie globale spécifiquement prévue dans le protocole pour les patientes dMMR et pMMR dans l'étude NRG-GY018/ KEYNOTE-868 ;
- la proportion d'événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  a été supérieure dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie en comparaison au groupe placebo + chimiothérapie (dans la population dMMR : 61,7 % et 47,6 % ; dans la population pMMR : 57,8 % et 45,6 %). De même la proportion de patientes ayant eu un EIG a été supérieure dans le groupe pembrolizumab +

chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (population dMMR : 36,4 % et 21,0 % ; population pMMR : 33,8 % et 18,8 %) ;

- de nombreux amendements au protocole post-inclusion, ayant impacté notamment la réalisation des analyses intermédiaires ;
- un passage en ouvert de l'étude survenue après les analyses intermédiaires exploratoires réalisées sur le critère de SSP ayant conduit à l'arrêt du traitement pour 99,2 % des patientes du groupe placebo + chimiothérapie et la réalisation d'analyses non préspecifiées au protocole ;
- les données de qualité de vie de nature exploratoire dont aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

**Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer KEYTRUDA (pembrolizumab), tant en termes d'efficacité que de tolérance, à l'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib), à IMFINZI (durvalumab) ainsi qu'à JEMPERLI (dostarlimab).**

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité et la qualité de vie ne sont à ce jour pas démontrés.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Jusqu'à la prise en compte des résultats des études pivotales RUBY (dostarlimab), DUO-E (durvalumab) et NRG-GY018/ KN-868 (pembrolizumab), la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, chez les patientes qui sont éligibles à un traitement systémique reposait sur une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine.

Dans l'indication susmentionnée, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est un traitement de première ligne.

Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, KEYTRUDA (pembrolizumab), à JEMPERLI (dostarlimab), à l'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib), ainsi qu'à IMFINZI (durvalumab).

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de l'endomètre est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.

- Le rapport efficacité/effets indésirables de KEYTRUDA (pembrolizumab) est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques possédant une AMM, certaines options thérapeutiques n'ont pas encore été évaluées par la CT à la date du présent avis (cf. paragraphe 2.2 : Prise en charge actuelle).
- La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de première ligne indiquée en association à la chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité avec une efficacité de KEYTRUDA (pembrolizumab) à la fois chez les patientes avec un statut dMMR et pMMR ;
  - d'une absence d'impact démontré sur la mortalité en l'absence d'analyse robuste prévue au protocole sur ce critère ;
  - d'une absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie ;
  - d'une absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;
  - d'une absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie ;

KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab), solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III NRG-GY018/ KEYNOTE-868 du pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par pembrolizumab, en termes de survie sans progression radiologique avec :
  - chez les patientes dMMR (analyse intermédiaire prévue au protocole) : HR = 0,34 ; IC95% [0,22 ; 0,53], p < 0,0001). La médiane de la SSP n'a pas été atteinte dans le groupe traité par pembrolizumab + chimiothérapie, tandis qu'elle était de 8,3 mois (IC95% [6,5 ; 12,3]) dans le groupe placebo + chimiothérapie.
  - chez les patientes pMMR (analyse intermédiaire prévue au protocole) : HR = 0,57, (IC95 % = [0,44 ; 0,74], p < 0,0001). La médiane de survie sans progression a été de 13,1 mois

(IC95% [10,6 ; 19,5]) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 8,7 mois (IC95% [8,4 ; 11,0]) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

et ce malgré :

- l'absence d'analyse de la survie globale avec gestion du risque alpha spécifiquement prévue dans le protocole pour les patientes dMMR et pMMR dans l'étude NRG-GY018/ KEYNOTE-868 (critère exploratoire) ;
- un surcroît de toxicité ayant porté notamment :
  - chez les patientes dMMR : sur les EI de grades  $\geq 3$  avec 61,7 % dans le groupe pembrolizumab et 47,6 % dans le groupe placebo, les EI graves (36,4 % et 21,0 %) ;
  - chez les patientes pMMR : sur les EI de grades  $\geq 3$  avec 57,8 % dans le groupe pembrolizumab et 45,6 % dans le groupe placebo, les EI graves (33,8 % et 18,8 %) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire).

**la Commission considère que KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab) en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant.**

## 5.5 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab), en association avec le carboplatine et le paclitaxel, en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dans cette indication est représentée par les patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique.

Selon GLOBOCAN, le nombre de cas de cancers de l'endomètre est estimé à 9 760 nouveaux cas par an<sup>10</sup>. La proportion de patientes atteintes de cancer de l'endomètre diagnostiquée à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV) est estimée à environ 25 %<sup>8</sup> (environ 2 440 patientes) et la proportion de patientes qui récidivent est estimée entre 10 et 30 %<sup>12</sup> (entre 976 et 2 928 patientes).

Selon avis d'experts, environ 80 % de ces patientes recevront un traitement systémique (entre 2 733 et 4 294 patientes).

**La population cible est estimée entre 2 733 et 4 294 patientes.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

<sup>12</sup> de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. mars 2018;19(3):295-309.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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