



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/557386/2022
EMA/H/C/003820

Keytruda (*pembrolizumab*)

Aperçu de Keytruda et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE)

Qu'est-ce que Keytruda et dans quel cas est-il utilisé?

Keytruda est un médicament anticancéreux utilisé dans le traitement des maladies suivantes:

- le mélanome, un cancer de la peau;
- le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), un type de cancer du poumon;
- le lymphome de Hodgkin classique, un cancer des globules blancs;
- le cancer urothélial, un cancer de la vessie et des voies urinaires;
- un cancer affectant la tête et le cou connu sous le nom de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC);
- le carcinome à cellules rénales (un type de cancer du rein);
- le cancer œsophagien (cancer de l'œsophage ou du tube digestif), dont un type de cancer situé à la jonction entre l'œsophage et l'estomac;
- un type de cancer du sein appelé cancer du sein triple négatif;
- le cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse utérine);
- le cancer du col de l'utérus (un cancer qui touche le col de l'utérus);
- les cancers suivants, décrits comme étant à instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR):
 - le cancer colorectal (un cancer du côlon ou du rectum, la partie inférieure de l'intestin);
 - le cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse utérine);
 - le cancer gastrique (un cancer de l'estomac), le cancer de l'intestin grêle, le cancer des voies biliaires (un cancer du canal biliaire ou de la vésicule biliaire).

Keytruda est principalement utilisé chez l'adulte pour traiter des cancers à un stade avancé, qui se sont propagés ou qui ont récidivé, qui ne répondent pas à d'autres traitements ou qui ne peuvent pas

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



être éliminés par chirurgie. Keytruda est également utilisé chez les enfants âgés de 3 ans et plus présentant un lymphome de Hodgkin classique, et chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Dans certains cancers, il est administré uniquement aux patients dont les tumeurs produisent des taux déterminés d'une protéine appelée PD-L1 ou sont définies comme étant à MSI-H ou avec dMMR.

Keytruda est également utilisé pour contribuer à prévenir la récurrence du cancer après une intervention chirurgicale visant à éliminer un mélanome ou un carcinome à cellules rénales (traitement adjuvant).

Dans le cas du cancer œsophagien, du cancer du col de l'utérus et du cancer du sein triple négatif, Keytruda est utilisé en association avec une chimiothérapie ou avec d'autres médicaments anticancéreux. Chez certains patients atteints d'un cancer du sein triple négatif, Keytruda peut être administré avant (traitement néoadjuvant) et après (traitement adjuvant) une intervention chirurgicale. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux pour le CBNPC, le CETC, le cancer de l'endomètre et le carcinome à cellules rénales. Pour les autres types de cancer, Keytruda doit être utilisé seul.

Keytruda contient la substance active pembrolizumab.

Comment Keytruda est-il utilisé?

Keytruda est administré sous forme de perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. La dose chez l'adulte est soit de 200 mg toutes les trois semaines, soit de 400 mg toutes les six semaines. La dose de Keytruda chez l'enfant et l'adolescent est de 2 mg par kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 200 mg.

Il est possible que le médecin espace les doses si certains effets indésirables se manifestent ou qu'il arrête complètement le traitement en cas d'effets indésirables sévères. Dans certains cas, des tests pour déterminer les taux de PD-L1 ou le statut de la tumeur concernant la MSI-H ou la dMMR sont nécessaires avant de commencer le traitement.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance et le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation de Keytruda, voir la notice ou contacter votre médecin ou pharmacien.

Comment Keytruda agit-il?

La substance active de Keytruda, le pembrolizumab, est un anticorps monoclonal, une protéine conçue pour reconnaître et bloquer un récepteur («cible») appelé PD-1. Certains cancers peuvent fabriquer une protéine (PD-L1) qui s'associe au récepteur PD-1 pour inactiver certaines cellules du système immunitaire (les défenses naturelles du corps) et les empêcher ainsi d'attaquer le cancer. En bloquant le récepteur PD-1, le pembrolizumab stoppe l'inactivation de ces cellules immunitaires par le cancer et augmente ainsi la capacité du système immunitaire à tuer les cellules cancéreuses.

Quels sont les bénéfices de Keytruda démontrés au cours des études?

Mélanome (cancer de la peau)

Keytruda peut retarder l'aggravation du mélanome et améliorer la survie. Les résultats d'une étude portant sur 540 patients antérieurement traités pour un mélanome ont montré que deux ans après le début du traitement, la maladie ne s'était pas aggravée chez 16 % des patients traités par Keytruda, contre moins de 1 % des patients traités par chimiothérapie.

Une deuxième étude a porté sur 834 patients atteints d'un mélanome, qui avaient reçu soit Keytruda, soit un autre médicament, à savoir l'ipilimumab. Les patients traités par Keytruda ont survécu jusqu'à 5,6 mois sans que leur maladie ne s'aggrave, contre 2,8 mois avec le traitement par l'ipilimumab. De plus, jusqu'à 74 % des patients sous Keytruda ont survécu au moins 12 mois après le début de leur traitement, contre 59 % des patients sous ipilimumab.

Dans une troisième étude, qui portait sur 1 019 patients ayant subi une intervention chirurgicale et présentant un risque élevé de récurrence de leur cancer, Keytruda a été comparé à un placebo (un traitement fictif). Après un an et demi, 72 % des patients qui avaient reçu Keytruda n'avaient pas subi de récurrence de leur maladie, contre 54 % des patients qui avaient reçu le placebo.

Dans une autre étude, Keytruda a été comparé à un placebo chez 976 patients qui n'avaient pas reçu de traitements antérieurs et qui avaient subi une intervention chirurgicale pour éliminer leur cancer. Après 14,3 mois de traitement, 11 % des patients traités par Keytruda ont connu une récurrence de leur cancer ou sont décédés, contre environ 17 % de ceux traités par placebo.

Le mélanome chez les adolescents étant similaire à la maladie chez les adultes, Keytruda devrait être aussi efficace chez les adolescents que chez les adultes. Les données relatives aux adultes s'appliquent donc également aux adolescents.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Keytruda est également efficace pour retarder l'aggravation de la maladie et améliorer la survie des patients atteints de CBNPC chez lesquels le test de la protéine PD-L1 s'est révélé positif.

Dans une étude portant sur environ 1 000 patients traités antérieurement, ceux-ci ont survécu plus longtemps sous Keytruda administré seul (environ 11 mois) que sous un autre médicament anticancéreux appelé docétaxel (environ 8 mois), la période durant laquelle la maladie ne s'est pas aggravée étant d'environ 4 mois pour les deux traitements. Keytruda a été plus efficace chez les patients à haut niveau d'expression de PD-L1, ces patients ayant survécu 15 mois en moyenne, dont 5 mois sans aggravation de la maladie.

Dans une deuxième étude sur le cancer du poumon portant sur 305 patients qui présentaient des tumeurs à haut niveau d'expression de PD-L1 et qui n'avaient pas été traités auparavant, les patients sous Keytruda ont survécu pendant environ 10 mois sans aggravation de leur maladie, contre 6 mois pour les patients sous chimiothérapie à base de platine.

Keytruda est également efficace en traitement associé d'un type de CBNPC appelé cancer «non squameux», en fonction du type de cellules cancéreuses concernées. Dans une étude portant sur 616 patients atteints de CBNPC non squameux qui s'était propagé, 69 % des patients prenant Keytruda associé au pemetrexed et à une chimiothérapie à base de platine étaient vivants 11 mois plus tard, contre moins de la moitié des patients qui avaient été traités uniquement par pemetrexed et une chimiothérapie à base de platine. De plus, les patients traités par Keytruda ont survécu en moyenne pendant 8,8 mois sans aggravation de leur maladie, contre 4,9 mois pour les patients n'ayant pas reçu Keytruda.

Dans une étude complémentaire portant sur 559 patients atteints de CBNPC «squameux» qui s'était propagé, les patients sous Keytruda associé au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel ont survécu en moyenne 15,9 mois, contre 11,3 mois pour les patients sous placebo associé au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel. Les patients du groupe Keytruda ont survécu environ 6 mois en moyenne sans aggravation de leur maladie, contre 4,8 mois pour les patients du groupe placebo.

Lymphome de Hodgkin

Keytruda permet d'éliminer partiellement ou complètement les cellules cancéreuses du lymphome de Hodgkin classique qui n'a pas régressé ou est réapparu après un traitement antérieur.

Dans une étude principale portant sur 210 patients adultes, Keytruda a engendré une rémission (élimination) complète ou partielle du cancer chez 71 % des patients; une rémission complète s'est produite chez 28 % d'entre eux, ce qui signifie qu'ils ne présentaient plus aucun signe de cancer. La durée moyenne pendant laquelle les patients ont vécu sans nouvelle aggravation de leur maladie était de 14 mois.

Une autre étude principale portant sur 304 adultes a montré que Keytruda était également efficace chez les patients chez lesquels une greffe de cellules souches avait été tentée et chez ceux qui avaient reçu deux autres traitements et qui ne pouvaient recevoir une greffe de cellules souches. Dans cette étude, les patients ayant reçu Keytruda ont vécu en moyenne 13 mois sans aggravation de leur maladie, contre 8 mois environ chez ceux traités par brentuximab védotine. Les données d'une étude chez l'enfant indiquent que le médicament pourrait également être efficace au sein de ce groupe d'âge.

Cancer urothélial

Keytruda améliore la survie des patients atteints d'un cancer urothélial. Une étude a porté sur 542 patients précédemment traités par des médicaments à base de platine, qui ont reçu soit Keytruda, soit un autre médicament anticancéreux choisi par le médecin (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine). Les patients traités par Keytruda ont survécu environ 10 mois en moyenne, contre environ 7 mois avec les autres médicaments anticancéreux. Keytruda n'a pas retardé l'aggravation de la maladie par rapport aux autres médicaments anticancéreux (le temps écoulé avant aggravation de la maladie s'est avéré, respectivement, de 2 et 3 mois).

Dans une deuxième étude portant sur 370 patients qui ne pouvaient pas être traités par des médicaments contenant du cisplatine, Keytruda a engendré une rémission (élimination) complète ou partielle du cancer chez 108 patients (29 %); une rémission complète s'est produite chez 30 d'entre eux (8 %), ce qui signifie qu'ils ne présentaient plus aucun signe de cancer.

Cancer de la tête et du cou

Keytruda est également efficace pour améliorer la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) qui s'est propagé ou est réapparu. Dans une étude portant sur 495 patients, les patients traités par Keytruda qui présentaient des taux élevés de PD-L1 ont survécu en moyenne 11,6 mois, alors que ceux ayant pris des traitements anticancéreux standard ont survécu 6,6 mois.

Une autre étude portant sur 882 patients atteints de CETC a montré que Keytruda administré seul ou en association avec une chimiothérapie au platine et au 5-fluoro-uracile (5-FU) est efficace pour prolonger la survie des patients lorsque les essais de dépistage du CETC se révèlent positifs pour un certain taux de PD-L1. Les patients prenant l'association de Keytruda ont survécu en moyenne 13,6 mois, contre 10,4 mois pour les patients prenant d'autres traitements standard. En outre, les patients traités par Keytruda seul ont survécu en moyenne 12,3 mois, contre 10,3 mois pour les patients prenant d'autres traitements standard.

Dans cette étude, aucune aggravation de la maladie n'a été constatée pendant 5,1 mois en moyenne chez les patients traités par l'association de Keytruda, contre 3,2 mois chez les patients traités par Keytruda seul, et 5,0 mois chez les patients prenant d'autres traitements standard.

Cancer du rein

Dans une étude portant sur 861 patients atteints d'un carcinome à cellules rénales, les patients ayant reçu Keytruda en association avec l'axitinib, un médicament déjà autorisé pour le traitement du carcinome à cellules rénales, ont survécu environ 15 mois sans aggravation de la maladie, contre environ 11 mois pour les patients du groupe de contrôle traités par le sunitinib, un autre médicament pour le traitement du carcinome à cellules rénales. Keytruda est également efficace pour améliorer la survie des patients atteints d'un cancer du rein. Au terme de 18 mois, 81 % des patients ayant reçu l'association de Keytruda avaient survécu, contre 71 % des patients dans le groupe traité par le sunitinib.

Une autre étude, portant sur 1 069 patients atteints de carcinome à cellules rénales, a comparé les effets de Keytruda ou de l'évérolimus en association avec le lenvatinib avec les effets du sunitinib. Dans cette étude, les patients du groupe Keytruda associé au lenvatinib ont vécu environ 24 mois sans aggravation de leur maladie, tandis que ceux du groupe sunitinib ont vécu 9 mois sans aggravation de leur maladie.

Une troisième étude s'est intéressée à l'effet de Keytruda après une intervention chirurgicale chez 994 patients qui présentaient un risque plus élevé de récurrence de leur cancer. Après un an, la probabilité d'être encore en vie sans récurrence de la maladie était de 86 % pour les patients ayant reçu le traitement par Keytruda, contre 76 % pour les patients ayant reçu le placebo. Après deux ans, les chiffres étaient de 77 % pour ceux ayant reçu Keytruda et de 68 % pour ceux ayant reçu le placebo.

Cancer œsophagien

Une étude principale menée auprès de 749 patients atteints d'un cancer œsophagien avancé ou qui s'était propagé a consisté à comparer Keytruda associé à une chimiothérapie à un placebo associé à une chimiothérapie.

Le traitement par Keytruda a été essentiellement bénéfique pour les patients dont le cancer produisait des taux élevés de PD-L1. Parmi ces patients, ceux qui avaient reçu Keytruda ont vécu en moyenne 14 mois environ, tandis que ceux qui avaient reçu le placebo ont vécu 9 mois. En outre, les patients du groupe Keytruda ont vécu 8 mois sans que la maladie ne s'aggrave, contre 6 mois pour les patients du groupe placebo.

Cancer du sein triple négatif

Une étude principale, portant sur 1 174 patients atteints d'un cancer du sein triple négatif précoce à haut risque, a comparé les effets de l'administration de Keytruda avant (traitement néoadjuvant) et après (traitement adjuvant) une intervention chirurgicale avec ceux de l'administration d'un placebo avant et après une intervention chirurgicale. Tous les patients de l'étude dont le cancer était localement avancé et présentait un risque de récurrence ont également été traités par chimiothérapie avant l'intervention chirurgicale. Il en est résulté que 64 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Keytruda ne présentaient aucun signe de cancer invasif dans le tissu mammaire éliminé durant l'intervention chirurgicale, contre 55 % des patients sous placebo. De plus, après 24 mois, la probabilité d'être encore en vie sans récurrence de la maladie était de 88 % pour les patients ayant reçu Keytruda en tant que traitement néoadjuvant et adjuvant, contre 81 % pour ceux traités par placebo.

Une autre étude principale a consisté à comparer Keytruda associé à une chimiothérapie avec un placebo associé à une chimiothérapie chez 847 patients atteints d'un cancer du sein triple négatif non traité antérieurement qui n'avait pas pu être éliminé par la chirurgie ou qui s'était propagé. Parmi les patients présentant des taux élevés de PD-L1, ceux du groupe Keytruda ont vécu près de 10 mois sans

aggravation de leur maladie, tandis que ceux du groupe placebo ont vécu 5 mois sans aggravation de leur maladie. Lorsque l'étude a examiné la durée de survie, les patients du groupe Keytruda ont vécu plus longtemps: 23 mois contre 16 mois.

Cancer de l'endomètre

Une étude portant sur 827 patients atteints de cancer de l'endomètre a comparé Keytruda associé au lenvatinib avec des traitements de chimiothérapie (doxorubicine ou paclitaxel). Les patients du groupe Keytruda ont vécu environ 7 mois sans aggravation de leur maladie, tandis que les patients du groupe sous chimiothérapie ont vécu près de 4 mois sans aggravation de leur maladie. Lorsque l'étude a examiné la durée de survie, les patients du groupe Keytruda ont vécu en moyenne 18 mois environ, contre 11 mois chez les patients du groupe sous chimiothérapie.

Cancer du col de l'utérus

Keytruda administré en association avec d'autres traitements anticancéreux est également efficace chez les patients atteints d'un cancer du col de l'utérus qui est réapparu après un traitement antérieur ou qui s'est propagé et pour lequel le test de la protéine PD-L1 s'est révélé positif.

Les patients ayant reçu Keytruda, en association avec une chimiothérapie et avec ou sans un autre médicament anticancéreux appelé bevacizumab, ont vécu en moyenne 10,4 mois sans aggravation de leur maladie (273 patients), contre 8,2 mois chez ceux uniquement traités par chimiothérapie, avec ou sans bevacizumab (275 patients). De plus, les premières données de l'étude montrent que les patients ayant reçu Keytruda vivent plus longtemps que ceux qui n'en ont pas reçu.

Cancers définis comme étant à MSI-H ou avec dMMR

Une étude principale a comparé Keytruda à des traitements standard, y compris la chimiothérapie, chez 307 patients atteints d'un cancer colorectal défini comme étant à MSI-H ou avec dMMR qui s'était propagé et pour lequel ils n'avaient reçu aucun traitement antérieur. Les patients ayant reçu Keytruda ont vécu environ 17 mois sans aggravation de la maladie, contre 8 mois chez les patients ayant reçu les traitements standard.

Deux études supplémentaires ont étudié l'effet de Keytruda chez les patients atteints d'autres cancers définis comme étant à MSI-H ou avec dMMR qui s'étaient propagés et qui étaient réapparus après de précédents traitements. Parmi les patients participant à l'étude, 124 présentaient un cancer colorectal, 83 étaient atteints d'un cancer de l'endomètre, 51 avaient un cancer gastrique, 27 avaient un cancer de l'intestin grêle et 22 un cancer des voies biliaires.

La proportion de patients dont le cancer a répondu au traitement par Keytruda était d'environ 34 % chez les patients atteints d'un cancer colorectal, 51 % chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre, 37 % chez les patients atteints d'un cancer gastrique, 56 % chez les patients atteints d'un cancer de l'intestin grêle et 41 % chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires.

Quels sont les risques associés à l'utilisation de Keytruda?

Les effets indésirables observés sous Keytruda sont essentiellement liés à l'activité du système immunitaire, pouvant provoquer une inflammation des organes et des tissus corporels, et ils peuvent être graves, même si la plupart des effets indésirables se dissipent avec un traitement approprié ou à l'arrêt du traitement par Keytruda. Les effets indésirables les plus couramment observés sous Keytruda administré seul (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 5) sont les suivants: fatigue, nausées (envie de vomir) et diarrhées. Les effets indésirables les plus sérieux ont été des réactions immunitaires et des réactions graves liées à la perfusion.

Des effets indésirables supplémentaires peuvent se manifester lorsque Keytruda est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Pour une description complète des effets indésirables et des restrictions associés à Keytruda, voir la notice.

Pourquoi Keytruda est-il autorisé dans l'UE?

Keytruda est efficace pour améliorer la survie ou retarder l'aggravation de la maladie chez les patients atteints de cancers à un stade avancé ou de cancers qui se sont propagés, sont réapparus ou ne peuvent pas être éliminés par la chirurgie. Chez certains patients, pour que le médicament soit efficace, les tumeurs doivent produire un certain taux de PD-L1 ou être définies comme étant à MSH-I ou avec dMMR.

Keytruda est également efficace pour prévenir la réapparition du mélanome et du cancer du rein chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale, et améliore les résultats chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif traités par Keytruda avant et après une intervention chirurgicale.

Les effets indésirables de ce médicament sont gérables et sont similaires à ceux d'autres traitements anticancéreux.

L'Agence européenne des médicaments a estimé que les bénéfices de Keytruda sont supérieurs à ses risques et a autorisé l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Keytruda?

La société qui commercialise Keytruda fournira aux patients un dossier d'information et une carte d'alerte leur indiquant les risques liés aux effets indésirables potentiels de nature immunologique et à quel moment contacter leur médecin s'ils ressentent des symptômes.

En outre, la société fournira le résultat final d'études menées sous Keytruda pour confirmer les bénéfices à long terme du médicament. La société fournira également les résultats des études visant à confirmer l'efficacité de Keytruda contre le mélanome chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, et contre certains cancers définis comme étant à MSI-H ou avec dMMR (cancer gastrique, cancer des voies biliaires et cancer de l'intestin grêle). De plus, la société réalisera des analyses en vue de mieux comprendre quels sont les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par Keytruda.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Keytruda ont également été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Comme pour tous les médicaments, les données sur l'utilisation de Keytruda sont surveillées en permanence. Les effets indésirables rapportés avec Keytruda sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

Autres informations relatives à Keytruda:

Une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'UE a été délivrée pour Keytruda, le 17 juillet 2015.

Des informations sur Keytruda sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda.

Dernière mise à jour du présent aperçu: 06-2022.